

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Departamento de Psicología Básica I  
(Procesos Básicos)**



**ESTUDIO DEL LOCUS 11Q22-Q23 Y SU IMPLICACIÓN EN  
VARIABLES RELACIONADAS CON EL APRENDIZAJE Y LA  
MEMORIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**M<sup>a</sup> Alejandra Koencke Hoenicka**

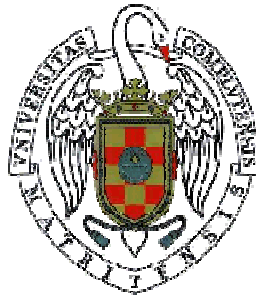
Bajo la dirección de los doctores

Evelio Huertas Rodríguez  
Guillermo Ponce Alfaro

**Madrid, 2013**

Universidad Complutense de  
Madrid

Facultad de Psicología



**Estudio del locus 11q22-q23 y su  
implicación en variables  
relacionadas con el aprendizaje  
y la memoria**

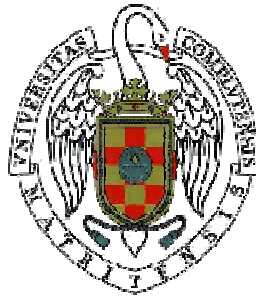
**TESIS DOCTORAL**

M<sup>a</sup> ALEJANDRA KOENEKE HOENICKA

**MADRID, 2012**

Universidad Complutense de  
Madrid

Facultad de Psicología



**Estudio del locus 11q22-q23 y su  
implicación en variables  
relacionadas con el aprendizaje  
y la memoria**

**TESIS DOCTORAL**

MADRID, 2012

Presentada por: M<sup>a</sup> Alejandra Koeneke Hoenicka

Dirigida por: Evelio Huertas Rodríguez  
Guillermo Ponce Alfaro

**Evelio Huertas Rodríguez**, Doctor en Psicología y  
Catedrático del Departamento de Psicología Básica I de la  
Universidad Complutense de Madrid

**CERTIFICA:**

Dña. M<sup>a</sup> Alejandra Koeneke Hoenicka ha realizado la  
Tesis doctoral "Estudio del locus 11q22-q23 y su implicación  
en variables relacionadas con el aprendizaje y la memoria"  
bajo su dirección, considerando que reúne los méritos  
suficientes de calidad y originalidad para optar al grado de  
doctor.

Y para que conste y surta los efectos oportunos expido  
el presente certificado en Madrid, a 19 de junio de 2012.

**Guillermo Ponce Alfaro**, Doctor en Medicina y  
Facultativo Especialista de Psiquiatría del Hospital  
Universitario 12 de Octubre

**CERTIFICA:**

Dña. M<sup>a</sup> Alejandra Koeneke Hoenicka ha realizado la Tesis doctoral "Estudio del locus 11q22-q23 y su implicación en variables relacionadas con el aprendizaje y la memoria" bajo su dirección, considerando que reúne los méritos suficientes de calidad y originalidad para optar al grado de doctor.

Y para que conste y surta los efectos oportunos expido el presente certificado en Madrid, a 19 de junio de 2012.

## **AGRADECIMIENTOS**

Ahora que esta tesis ya está acabada, quiero agradecer a todos aquellos que, de alguna u otra forma, contribuyeron e hicieron posible este trabajo.

En primer lugar al Dr. Evelio Huertas Rodríguez, por haber dirigido esta tesis y haber puesto en mis manos todos los recursos de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Al Dr. Guillermo Ponce, codirector de esta tesis, por haber sido mi mentor durante tantos años, compartiendo sin reservas su sabiduría; y, ante la más mínima duda, otorgándome un despliegue de conocimientos inconmesurables.

Al Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre y a su laboratorio de "Genética y fisiopatología de los trastornos psiquiátricos" por el apoyo recibido; y a Noelia Guerra Martín-Palanco, por el análisis molecular de las muestras de este estudio. A Tamara Giménez, por la aplicación de las pruebas psicológicas a una parte de los participantes en el experimento 2, bajo la dirección del Dr. Evelio Huertas, codirector de la Tesis.

A todas las personas que, de alguna forma u otra, me animaron a emprender y persistir en este camino.

Dedico este trabajo a mi madre. Ella me ha levantado cada vez que me he caído, no sólo en el arduo trabajo que supuso este estudio, sino en las situaciones de la vida y sus vicisitudes. Los ánimos y el entusiasmo recibidos por su parte han sido clave en la dedicación requerida para la elaboración de este manuscrito. Su confianza me ha dado mucha fuerza y estímulo. Sin contar con las horas de consejos y correcciones sin las cuales esta tesis no hubiera sido posible. Su espíritu de lucha ha sido un ejemplo a seguir, es la persona que más admiro y, no está de más, decir que me siento muy orgullosa de ser su hija.

A mi abuela, Elsa, por toda su confianza, apoyo y cariño incondicional; y por lo especial que es; siendo también un ejemplo a seguir de lucha, esmero y sacrificio.

## ABREVIATURAS

A1	Alelo que consiste en una Timina
A2	Alelo que consiste en una Citosina
A1+	Genotipos que contienen el alelo A1 del SNP <i>TaqIA</i>
A1-	Genotipo homocigotos para el alelo A2 del SNP <i>TaqIA</i>
ABL	Amígdala basolateral
AE	Aprendizaje evaluativo
<i>ANKK1</i>	Gen de la proteína ANKK1
C	Citosina
C957T	Polimorfismo del gen <i>DRD2</i>
CC	Genotipo homocigoto del alelo C para el SNP C957T
CPF	Corteza Prefrontal
CT/TT	Genotipo del polimorfismo C957T que contiene el alelo T
D1	Receptor dopaminérgico 1
D2	Receptor dopaminérgico 2
D2L	Isoforma larga del D2
D2S	Isoforma corta del D2
DA	Dopamina
<i>DRD2</i>	Gen que codifica para el receptor dopaminérgico 2
EC	Estímulo condicionado
EC+	Estímulo neutro emparejado con el EI
EC-	Estímulo neutro no emparejado con el EI
EI	Estímulo incondicionado
LTP	Potenciación a largo plazo
NAc	Núcleo accumbens
NCA	Núcleo central amigdalino
PCL-R	Hare <i>Psychopathy Checklist – Revised</i>
PCR	( <i>Polymerase chain reaction</i> )
RC	Respuesta condicionada
SCR	( <i>Skin conductance response</i> ) Respuesta de conductancia electrodermal
SNP	( <i>Single nucleotide polymorphism</i> ) Polimorfismo de un solo nucleótido
T	Timina
<i>TaqIA</i>	polimorfismo del gen <i>ANKK1</i>
TAP	Trastorno Antisocial de la Personalidad

## INDICE

Introducción .....	10
1.1 EL APRENDIZAJE EMOCIONAL.....	11
1.1.1 La diversidad de los procesos de aprendizaje.....	11
1.1.2 Tipos de emoción.....	12
1.1.3 Cognición y emoción .....	13
1.2 CORRELATO BIOLOGICO DEL APRENDIZAJE EMOCIONAL.....	15
1.2.1 La amígdala y el aprendizaje .....	16
1.2.1.1 La Potenciación a largo plazo en la amígdala.....	20
1.2.2 La corteza prefrontal y el aprendizaje.....	24
1.2.2.1 Modulación dopaminérgica de la corteza prefrontal.....	29
1.2.3 El Sistema Dopaminérgico.....	30
1.2.3.1 Receptores dopaminérgicos .....	31
1.2.3.1.1 Receptores dopaminérgicos D2 .....	32
1.3 PSICOPATOLOGIA ASOCIADA A ALTERACIONES EN EL SISTEMA DOPAMINERGICO .....	33
1.3.1 La psicopatía .....	34
1.3.1.1 Regiones y mecanismos cerebrales alterados en la psicopatía.....	35
1.4 GENETICA DEL PROCESAMIENTO EMOCIONAL .....	39
1.4.1 Endofenotipo: concepto y utilidad.....	40
1.4.2 Polimorfismos genéticos y estudios de asociación .....	41
1.4.3 El gen <i>ANKK1</i> .....	42
1.4.3.1 <i>TaqIA</i> : el polimorfismo de un nucleótido del gen <i>ANKK1</i> .....	42
1.4.3.1.1 Trastornos asociados al polimorfismo <i>TaqIA</i> del gen <i>ANKK1</i> .....	42
1.4.3.1.2 Endofenotipos relacionados al <i>TaqIA</i> .....	44
1.4.4 El gen <i>DRD2</i> .....	46
1.4.4.1 C957T: Polimorfismo del gen del receptor dopaminérgico D2.....	46
1.4.4.1.1 Trastornos asociados al C957T .....	46
1.4.4.1.2 Endofenotipos relacionados al C957T .....	47
1.4.5 Interacción entre los polimorfismos <i>TaqIA</i> y C957T .....	48
1.5 FENOMENOS RELACIONADOS CON EL APRENDIZAJE EMOCIONAL .....	48
1.5.1 Reconocimiento de expresiones emocionales .....	48
1.5.1.1 Caracterización .....	48
1.5.1.2 Estudios de neuroimagen .....	50
1.5.1.3 Relación con diversos trastornos psicopatológicos.....	51



a) Reconocimiento de expresiones emocionales y Trastorno Borderline.....	51
b) Reconocimiento de expresiones emocionales y Psicopatía.....	52
1.5.2 El Priming afectivo .....	52
1.5.2.1 Qué es el <i>Priming</i> .....	52
1.5.2.2 <i>Priming</i> afectivo.....	53
1.5.2.3 Parámetros empleados en la evaluación del <i>priming</i> .....	54
1.5.2.4 Estudios de neuroimagen .....	54
1.5.2.5 Relación con diversos trastornos psicopatológicos.....	55
a) Priming Afectivo y Psicopatía.....	55
b) Priming Afectivo y otros trastornos .....	56
1.5.3 Evaluación de imágenes con carga afectiva negativa .....	56
1.5.3.1 Caracterización .....	56
1.5.3.2 Estudios de neuroimagen .....	57
1.5.3.3 Relación con diversos trastornos psicopatológicos.....	59
1.5.4 El aprendizaje evaluativo .....	59
Experimento 1 .....	63
2.1 OBJETIVOS.....	64
2.2 HIPOTESIS .....	64
2.3 PARTICIPANTES.....	65
2.3.1 Número y características.....	65
2.3.2 Criterios de exclusión.....	65
2.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	65
2.5 MATERIALES Y PROCEDIMIENTO.....	66
2.5.1 Pruebas psicológicas.....	66
2.5.2 Determinación de los genotipos.....	69
2.5.2.1 Obtención del DNA del genoma de cada participante .....	70
2.5.2.2 Estudio de polimorfismos genéticos .....	70
2.5.2.3 Genotipado del polimorfismo <i>TaqIA</i> del gen <i>ANKK1</i> .....	70
2.5.2.4 Genotipado del polimorfismo C957T del gen <i>DRD2</i> .....	71
2.5.3 Análisis de datos .....	72
2.6 RESULTADOS .....	73
2.6.1 Distribución de las variables genéticas en la muestra.....	73
2.6.2 Prueba de reconocimiento de expresiones emocionales .....	74
2.6.3 Prueba de priming afectivo .....	75
2.6.4 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa .....	75

2.7 DISCUSION DEL EXPERIMENTO 1.....	77
2.7.1 Prueba de reconocimiento de expresiones emocionales .....	77
2.7.2 Prueba de priming afectivo .....	77
2.7.3 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa .....	78
2.8 CONCLUSION DEL PRIMER EXPERIMENTO .....	80
Experimento 2 .....	81
3.1 OBJETIVOS.....	82
3.2 HIPOTESIS .....	82
3.3 PARTICIPANTES.....	82
3.3.1 Número y características.....	82
3.3.2 Criterios de exclusión.....	83
3.4 CONSIDERACIONES ETICAS.....	83
3.5 MATERIALES Y PROCEDIMIENTO.....	83
3.5.1 Pruebas psicológicas.....	83
3.5.2 Determinación de los genotipos.....	86
3.5.3 Análisis de datos .....	86
3.6 RESULTADOS.....	86
3.6.1 Distribución de las variables genéticas en la muestra.....	86
3.6.2 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa .....	88
3.6.3 Prueba de aprendizaje evaluativo .....	88
3.7 DISCUSION DEL EXPERIMENTO 2.....	91
3.7.1 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa .....	91
3.7.2 Prueba de aprendizaje evaluativo .....	91
Discusión General .....	93
4.1 La valoración de imágenes con carga afectiva negativa se asocia al polimorfismo <i>TaqIA</i> del gen <i>ANKK1</i> .....	94
4.2 El <i>priming</i> afectivo no se asocia a los SNPs <i>TaqIA</i> de <i>ANKK1</i> y C957T de <i>DRD2</i> ...	98
4.3 La identificación de expresiones emocinales no se asocia a los SNPs <i>TaqIA</i> de <i>ANKK1</i> y C957T de <i>DRD2</i> .....	100
4.4 El aprendizaje evaluativo se asocia al SNP <i>TaqIA</i> de <i>ANKK1</i> .....	101
Síntesis de la discusión .....	104
Conclusiones.....	106
Bibliografía.....	108
ANEXOS .....	133

## **Introducción**

## **1.1 EL APRENDIZAJE EMOCIONAL**

Una parte importante de nuestro comportamiento emocional es producto del aprendizaje. Mediante la experiencia aprendemos, por ejemplo, las relaciones predictivas entre determinados hechos inicialmente poco relevantes y otros biológicamente significativos, naturalmente apetitivos o aversivos, de manera que más tarde los primeros desencadenan estados emocionales que favorecen la aproximación o la evitación de los segundos. Mediante la experiencia adquirimos también el tinte emocional de imágenes, palabras, sabores, olores, episodios, lugares, etc., lo que determina las valoraciones que posteriormente hacemos de ellos y nuestro comportamiento en término de aproximación o evitación. Las vinculaciones aprendidas entre emociones y experiencias o situaciones de diferentes tipos sesgan, asimismo, nuestros procesos atencionales y de memoria de manera que la vivencia posterior de esas emociones hacen que atendamos o recordemos con mayor probabilidad esas experiencias o esas situaciones. La vivencia de emociones extremas en relación con determinadas experiencias hace, además, que éstas sean más resistentes al olvido. De esta manera, nuestro procesamiento cognitivo está claramente influido por nuestras experiencias emocionales, lo que generalmente tiene un valor adaptativo que favorece la supervivencia y el bienestar del individuo. Sin embargo, como en otras formas de aprendizaje, cabe esperar diferencias individuales relativas a la mayor facilidad o dificultad para el aprendizaje emocional. Cabe esperar también diferencias individuales en la utilización posterior del producto de esas experiencias. Ambos tipos de diferencias individuales serían en parte producto de características genéticas.

### **1.1.1 La diversidad de los procesos de aprendizaje**

Podría definirse el aprendizaje como la retención de nueva información en la memoria a largo plazo o como la modificación de la información ya existente. Esta información puede ser, sin embargo, de diferentes tipos. Por un lado habría que distinguir diferentes sistemas de memoria, cada uno de los cuales muestra una cierta selectividad respecto al tipo de información que procesa: memoria procedimental, memoria semántica, memoria episódica, sistema de representación perceptiva... Por otro lado cada uno de estos sistemas retiene información de diferentes tipos: información verbal, imágenes, olores, sabores, sonidos... Y, junto a ellos, se retienen también emociones, estados de ánimo, "evaluaciones", etc.

El aprendizaje abarca desde mecanismos tan primitivos evolutivamente como la habituación o la sensibilización hasta otros mucho más recientes, como la retención de

los episodios vividos, que en definitiva da lugar a la identidad personal de los humanos. Los mecanismos neurales responsables del aprendizaje muestran asimismo una gran variedad. Para que un organismo muy simple retenga información sobre un estímulo que, cotejada con la información de una nueva presencia de ese estímulo, de lugar a una ausencia de respuesta (lo que llamamos habituación) se necesita un sistema nervioso muy elemental. Para retener el detallado conocimiento semántico vinculado a un concepto se necesita, por el contrario, un sistema nervioso mucho más sofisticado.

El aprendizaje requiere en los humanos procesamiento consciente, salvo en los casos de aprendizaje implícito (entre los que podría incluirse seguramente el aprendizaje evaluativo). Sin embargo, la utilización posterior de la información así adquirida se lleva a cabo en muchos casos mediante procesamiento inconsciente, involuntario, no atencional, etc. (Huertas, 1992). Esta necesidad de procesamiento consciente afectaría incluso a formas de aprendizaje que los humanos compartimos con los animales, como el condicionamiento, y que no tiene por qué desarrollarse de la misma forma en unos y en otros, debido, entre otras cosas, a que las propiedades del procesamiento en la memoria operativa son diferentes en los humanos y en otras especies animales.

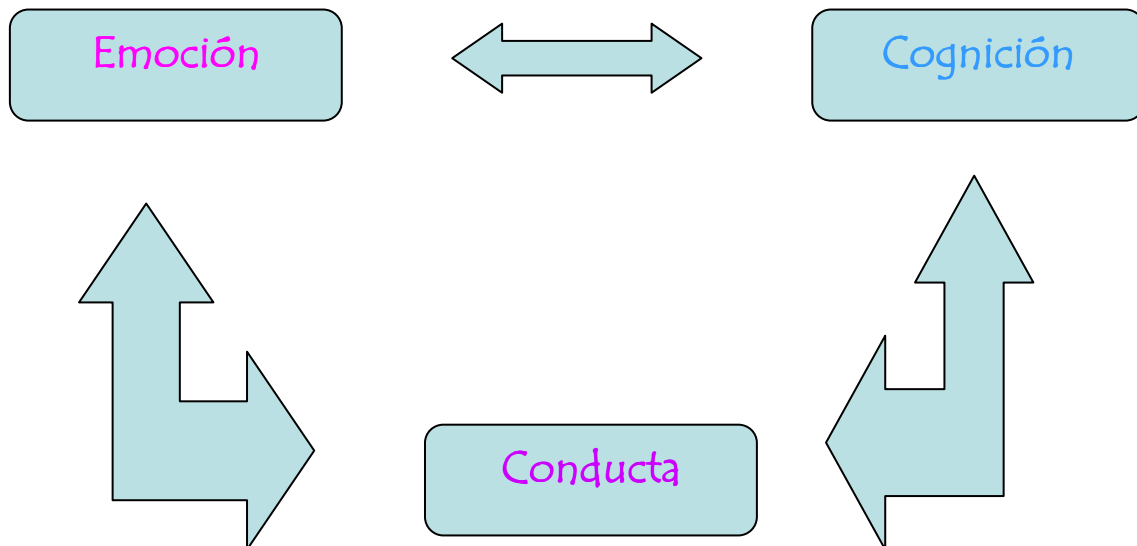
### **1.1.2 Tipos de emoción**

La diversidad de modos y contenidos del aprendizaje se reproduce cuando centramos la atención en el mundo de las emociones. Oatley y cols. (1998), por ejemplo, distinguen entre emociones, estados de ánimo y disposiciones. Las primeras serían normalmente repentinas, interferirían con la actividad cognitiva previa y pondrían nuestros recursos de procesamiento al servicio del hecho que las desencadena, que normalmente sería conocido. Los estados de ánimo no tendrían habitualmente un origen tan repentino, tendrían una duración más larga y podrían generar sesgos en nuestro procesamiento cognitivo, como ocurre en el caso de la depresión. Además, los estados de ánimo, no estarían vinculados, a menudo, a una causa concreta. En cuanto a las disposiciones emocionales, éstas podrían ser consideradas rasgos de personalidad, con carácter semipermanente, y darían lugar a diferencias individuales importantes. Con frecuencia se prolongarían desde la infancia y estarían determinados en gran medida por factores genéticos y por experiencias tempranas.

### 1.1.3 Cognición y emoción

LeDoux (1998) afirmaba que “la emoción y la cognición deben concebirse como funciones mentales separadas pero que interactúan entre sí, mediadas por sistemas cerebrales separados pero que interactúan entre sí” (p. 69). Sin embargo, esta concepción de la cognición y de la emoción como funciones mentales separadas dista de ser hoy generalmente compartida. Hay autores que cuestionan la conveniencia de mantener una línea divisoria entre ambos fenómenos y plantean la construcción de modelos más globales que los integren (Eder, Hommel y Houwer, 2007). En la práctica, cognición y emoción se estudian hoy frecuentemente de manera conjunta y las técnicas que se utilizan para el estudio de las emociones son con frecuencia técnicas procedentes de la psicología cognitiva: *Stroop* emocional, *priming* afectivo, tareas de búsqueda visual, tareas de recuerdo y de reconocimiento, etc.

La presencia de las emociones es algo inherente al procesamiento cognitivo (Hart y cols., 2010). La interacción de los aspectos cognitivos y emocionales es una constante a lo largo de la historia evolutiva del ser humano (Bagwell, 1999), e influye de forma bidireccional sobre la conducta (Hart y cols., 2010) (Ver figura 1). La emoción tiene, por ejemplo, una influencia clave en las funciones ejecutivas. Ante una situación que demanda recursos cognitivos, la información afectiva es prioritaria a la hora de asignar los recursos atencionales, dando lugar a una disminución del rendimiento cognitivo general en beneficio del procesamiento específico del estímulo emocionalmente relevante (Dolcos y MCCarty, 2006). En sentido inverso, la respuesta ante un estímulo emocional también está influida por el procesamiento cognitivo del mismo. La valoración del grado de amenaza del estímulo emocional así como de los recursos propios que se poseen para afrontar dicha amenaza determina la respuesta emocional y la conducta consecutiva del individuo (Lazarus y Folkman, 1986). Por lo tanto, la evaluación del entorno que nos rodea influye y se ve influida por el estado emocional del sujeto que lo percibe (Fox, 2009). En función de dicha evaluación, el sujeto manifiesta una determinada conducta, tanto interna como externa, y esta conducta, a su vez, como un bucle que se retroalimenta, modifica la evaluación del medio en que se encuentra (Hofman y cols., 2010). Es así como las diferencias individuales en los patrones de conducta pueden estar relacionadas con las diferencias en la evaluación afectiva del entorno.



**Figura 1. Interacción recíproca entre la conducta y sus aspectos cognitivos y emocionales.**

La tendencia individual a responder de una manera u otra a situaciones ambientales con contenido emocional o a evaluar una situación de una forma u otra puede estar determinada por factores constitucionales, principalmente genéticos, del sujeto (Poulton y Menzies, 2002), así como por la internalización de experiencias, es decir, el aprendizaje experimentado a lo largo de la vida (Rozin y Millman, 1987). Por lo tanto, las emociones influyen en nuestra atención, memoria y aprendizaje; y forman la base de nuestra vida afectiva (De Houwer, 2007). Pero como la cognición y la emoción poseen sustratos biológicos comunes (Hofman y cols., 2010), se puede formular la hipótesis de que existen genes implicados en la interacción Cognición/Emoción y cuyas variaciones dan lugar a la diversidad conductual humana. Cobra, así, interés el concepto de endofenotipo y su utilidad a la hora de establecer una relación entre correlatos biológicos (sustratos neurales) y genes en la manifestación de una conducta específica.

Diferentes técnicas cognitivas permiten, como hemos dicho, evaluar distintos aspectos de los procesos mediante los cuales las características emocionales de los estímulos influyen en el procesamiento cognitivo de los mismos (Domes y cols., 2009). Conocer los mecanismos biológicos de los diferentes paradigmas de aprendizaje permite asimismo la identificación de endofenotipos asociados a variaciones en genes candidatos escogidos. Nuestros genes candidatos se asocian de forma epistática a la manifestación de rasgos psicopáticos (Ponce y cols., 2008). La psicopatía es la psicopatología donde más claramente se observa déficit en la integración de la

cognición y la emoción (Verdejo y Pérez, 2007); y, por lo tanto, en el aprendizaje emocional. El estudio de los procesos de aprendizaje que se han visto alterados en la psicopatía, mediante el empleo de diversas técnicas cognitivas; y la asociación del rendimiento en estas pruebas (fenotipo) y el genotipo específico, nos podría permitir acercarnos más al endofenotipo de dicha patología.

## **1.2 CORRELATO BIOLOGICOS DEL APRENDIZAJE EMOCIONAL**

En el aprendizaje emocional están implicados el procesamiento y la valoración emocional y afectiva del entorno en que se encuentre el individuo ¿Cómo se realiza esta valoración afectiva del entorno? William James, en 1907, afirmó que “no lloramos porque estamos tristes, sino que estamos tristes porque lloramos”. Según esta teoría la interpretación de los cambios fisiológicos que se producen en nuestro cuerpo ante una situación determinada es lo que nos lleva a experimentar un sentimiento o sensación relacionada con esa situación. Estos cambios son los que nos avisan de la bondad o peligrosidad de la situación, por lo que resultan imprescindibles a la hora de tomar decisiones que favorezcan la supervivencia de la especie. En los últimos años, esta visión ha sido apoyada por las investigaciones desarrolladas por Damasio y cols., 1994, 1995, 1997; quien afirma que la emoción “asalta al cuerpo, alterando sus constantes vitales, como el ritmo cardíaco y los niveles hormonales en sangre; y precede al sentimiento más privado y racional” (Bechara y Damasio, 1997). Es decir, la reacción somática que genera un estímulo predetermina el procesamiento completo del mismo, contribuyendo a la integración del significado cognitivo y emocional del mismo. Según este autor, pues, ante un peligro, el miedo primero toma forma de calor, palpitaciones, tensión muscular, temblores, etc.; y, después, se hace consciente en forma de sentimiento de miedo (Bechara y cols., 1999).

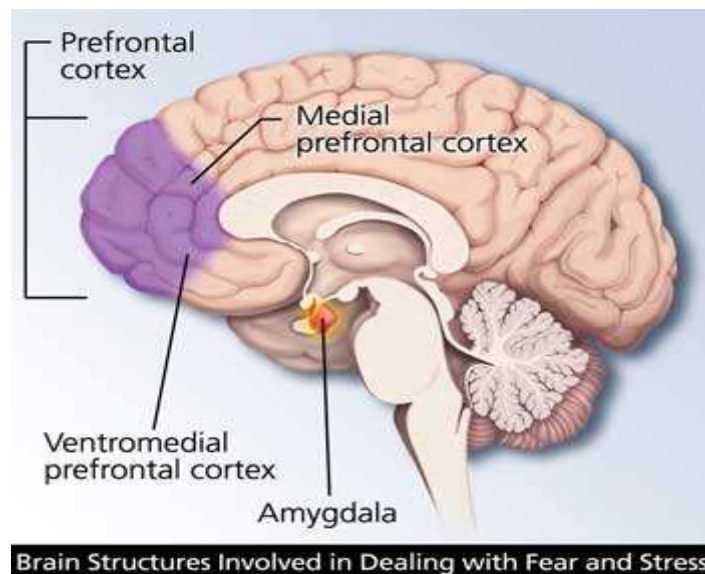
Antonio Damasio explica, con su “Hipótesis del Marcador Somático”, cómo las emociones influyen en la toma de decisiones (Damasio, 1996). Dentro de la toma de decisiones, se encuentran procesos cognitivos como el procesamiento de los estímulos ambientales, el recuerdo de experiencias anteriores y la valoración de las alternativas ante una situación determinada, es decir, todo el procesamiento requerido para un adecuado razonamiento (Bechara, Tranel y cols., 2000).

Damasio y cols., 1999, demostraron que un sentimiento ligado a un objeto era la percepción directa de la respuesta corporal a ese objeto; y que, por tanto, en la toma de conciencia del mismo intervenían mecanismos cerebrales de “alto nivel” y “bajo nivel”, como las cortezas prefrontales (CPF) y la amígdala, respectivamente; y



que ambas, trabajando en conjunto, determinaban el impacto emocional que genera el estímulo en la consciencia del individuo.

Se sabe que la CPF y la amígdala tienen un papel especial en el procesamiento emocional, en la toma de decisiones, y en la regulación de la respuesta a los eventos emocional y motivacionalmente significativos (Laviolette y Grace, 2006; Feenstra y Botterblom, 1996; Bechara y cols., 1995). Ambas regiones muestran una elevada activación tras la presentación de estímulos emocionales, como expresiones emocionales o imágenes perturbadoras (Ledoux, 1995; Williams y cols., 2004<sup>a</sup>; Paradiso y cols., 2003). Existe una interacción continua entre CPF y amígdala ante situaciones emocionalmente relevantes y esta interacción modula la respuesta al entorno (Blair, 2000). A continuación se describe el papel de estas estructuras y, de forma específica, la modulación por el sistema dopaminérgico, dado el objetivo de esta tesis (Ver figura 2).



**Figura 2. Estructuras implicadas en la regulación de procesos afectivos y cognitivos. Tomado de "Brain anatomy. Subcortical Brain Structures, Stress, Emotions, and Mental Illness".**

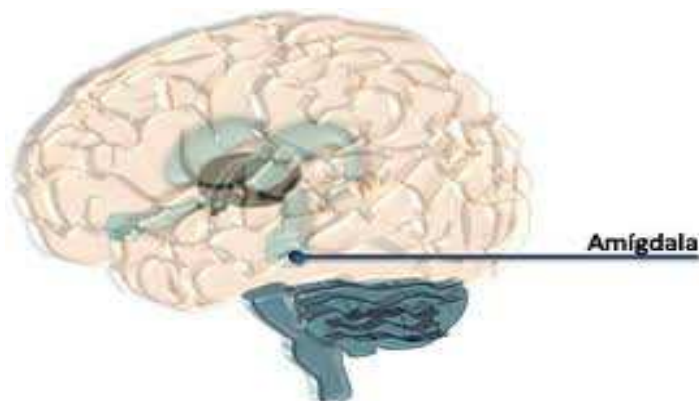
<http://mybrainnotes.com/memory-brain-stress.html>

### **1.2.1 La amígdala y el aprendizaje**

La amígdala es la estructura cerebral más claramente implicada en el procesamiento emocional de los estímulos. Su función consiste en atribuir un significado emocional a los estímulos ambientales y poner en marcha las respuestas pertinentes para una

adaptación adecuada al entorno (Haines, 2007; pg. 500-501). Por ello, se considera el punto de encuentro entre la información sensorial, interna y externa, y los sistemas motivacionales cerebrales (Phillips, Ahn y Howland, 2003). Ante un estímulo novedoso, la amígdala da información al resto del cerebro del carácter aversivo o apetitivo del mismo, mediante el desencadenamiento de una serie de respuestas fisiológicas, en muchos casos imperceptibles y, en otros, altamente energizantes o perturbadores para el individuo. Para ello mantiene densas conexiones con los centros sensoriales (cortezas de asociación sensorial e hipocampo), centros de recompensa (núcleo accumbens y area tegmental ventral), centros de activación corporal (hipotálamo y tronco del encéfalo) centros de toma de decisiones y razonamiento (cortezas prefrontales), entre otros. Es por esto que está implicada en la asociación entre señales internas y externas relacionadas con la emoción, la motivación y el afecto y se sabe que participa en los procesos de condicionamiento emocional y toma de decisiones subsecuentes (Bechara y cols., 1995).

Se trata de un conjunto de células en forma de almendra ubicado en el lóbulo temporal (Ver figura 4), y está compuesto por varios núcleos con funciones diferenciadas. Los más destacados son el núcleo central, los núcleos mediales y el núcleo basolateral (Price y cols., 1987).



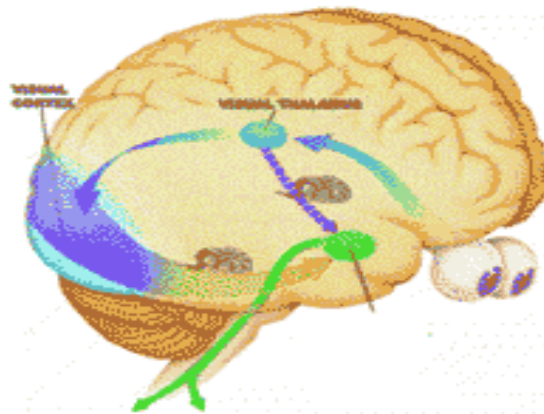
**Figura 3. Vista de las amígdalas cerebrales. Tomado de Asociación educar, ciencias y neurociencias aplicadas al desarrollo humano. [www.asociacioneducar.com](http://www.asociacioneducar.com)**

Cuando un estímulo incide sobre los centros sensoriales puede llegar a la amígdala a través de dos vías (Le Doux, 1993; 1995) (Ver figura 3). Una de ellas pasa a través del tálamo directamente y proyecta sobre el núcleo central amigdalino (NCA), sin pasar por la corteza sensorial (Le Doux, 1995). El NCA realiza una valoración rápida

y poco elaborada del estímulo; y envía proyecciones al hipotálamo, encargado de la activación del sistema nervioso autónomo. De esta forma, el NCA pone en marcha las reacciones corporales pertinentes, como la paralización motora, taquicardia, incremento de la respiración y liberación de hormonas del estrés (activación vegetativa) o las respuestas de lucha o huida, lo cual constituyen las respuestas fisiológicas y motoras del miedo, respectivamente. También proyecta hacia el mesencéfalo y tronco, modulando el *arousal* y la atención a través de sus difusas proyecciones sobre la formación reticular (Cardinal y cols., 2003). El NCA está íntimamente relacionado con el estriado, por lo que también se le conoce como amígdala estriatal o amígdala extendida. Es la región de la amígdala filogenéticamente más antigua, siendo la más primitiva y la más dependiente de factores genéticos y constitucionales. Por ello muchas de las reacciones que desencadena forman parte de patrones de conducta preprogramados, que han sido seleccionados a lo largo de la evolución por su carácter adaptativo y que son un indicativo del temperamento innato del individuo. A este conjunto de reacciones, es lo que Damasio denomina Marcadores Somáticos (Damasio, 1995). Se considera esta región de la amígdala como una región gabaérgica (Pérez de la Mora y cols., 2010; Phillips, Ahn y Howland, 2003). El NCA recibe proyecciones del tálamo, cortezas de asociación sensorial y la amígdala basolateral (ABL); y está considerado como un centro de relevo pasivo hacia las estructuras del tronco cerebral (Paré, Quirk y Ledoux, 2004).

La otra vía mediante la cual la información estimular puede llegar a la amígdala es desde la corteza sensorial a través del tálamo (Le Doux, 1993; 1995). En este caso la información es más compleja y elaborada; y es en la amígdala basolateral donde se le asocia su correspondiente tono emocional en función de sus propiedades sensoriales y de la información procedente del hipocampo, corteza prefrontal, estriado, etc. (Phillips, Ahn y Howland, 2003). La ABL es la responsable de la asociación estímulo condicionado-estímulo incondicionado (EC-EI); y se podría decir que es el centro donde se atribuye a los estímulos ambientales su correspondiente valencia afectiva (Cardinal y cols., 2003). La ABL comprende los núcleos basales, laterales y accesorios basales y es la parte más evolucionada, y está relacionada principalmente con la CPF orbital y medial. Se considera la región glutamatérgica de la amígdala (Pérez de la Mora y cols., 2010). Las células piramidales en la ABL son neuronas de proyección con espinas dendríticas que producen glutamato como neurotransmisor, mientras que el resto de las neuronas no-piramidales son interneuronas GABAérgicas (Pinard y cols., 2008). Por tanto, indagando más en esta última función, la asignación de una cualidad apetitiva o

aversiva a una situación inicialmente inocua se desarrolla en la amígdala basolateral, y es dependiente de asociaciones previas sucesivas, o bien, de una asociación muy intensa en un momento determinado. Cuando en la ABL coincide temporalmente la información proveniente de las cortezas de asociación (inicialmente neutra) con aquella referente a las facultades afectivas de los estímulos desencadenadas por el NCA, se produce un fortalecimiento sináptico de tal forma que después sólo la presencia del estímulo neutro activaría la red neuronal como si estuviera en presencia del estímulo incondicionado.



**Figura 4. Esquema de las dos vías de llegada de información a la amígdala propuestas por Le Doux.**

Tomado del séptimo simposium de Wisconsin de la investigación sobre la emoción.

<http://straddle3.net/context/01/010424.es.html>

Según el modelo de aprendizaje asociativo de Rolls (1999; pg. 288-301), esta asociación se produce de la siguiente manera: " si las aferencias sensitivas que llegan a la amígdala desde las áreas de asociación de orden superior, como las representaciones de objetos, despolarizan las neuronas de la amígdala al mismo tiempo que las aferencias que representan sensaciones con valor de recompensa primaria u otra información relevante, se desarrolla un aprendizaje asociativo por el fortalecimiento de las conexiones sinápticas simultáneas. De esta forma, se producen cambios en los circuitos sinápticos que generan la formación localizada de nuevas terminaciones axónicas y prolongaciones dendríticas". Por tanto, el aprendizaje emocional, mediante el cual a un estímulo se le asocia un tono hedónico, de tal forma que, en un futuro, es capaz de por sí solo en cuanto llegue de generar dicha sensación (por ejemplo de temor), se debe a cambios sinápticos de larga duración que requieren la activación de genes que producen nuevas transcripciones desde el núcleo celular para la síntesis de proteínas que serán utilizadas como material sináptico, dando lugar a la consolidación de la memoria (Izquierdo y cols., 2006). Estos cambios es lo que se

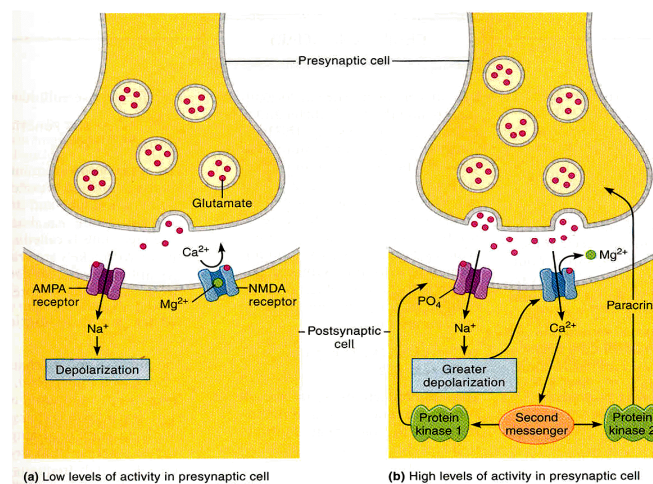
conoce como Potenciación a Largo Plazo (LTP, *Long Term Potentiation*), donde las espinas pequeñas, se agrandarían, convirtiéndose en un trazo de memoria estable, mediante la facilitación o fortalecimiento de la comunicación entre neuronas.

#### **1.2.1.1 La Potenciación a largo plazo en la amígdala**

Como ya se ha mencionado, la potenciación a largo plazo es una forma más de aprendizaje. En este proceso es necesaria la regulación de la transcripción génica; ya que las señales iniciadas por la actividad sináptica deben llegar al núcleo y formar las nuevas proteínas que facilitaran la conexión sináptica. La facilitación de la comunicación entre neuronas presinápticas y postsinápticas se asocia a un aumento en el tamaño del potencial postsináptico excitatorio (Lomo y Bliss, 1973; Bliss y Collingridge, 1993). Este aumento en la probabilidad de despolarización de la neurona postsináptica ocurre gracias a la mayor expresión de receptores glutamatergicos que se insertan en su membrana (Izquierdo y cols., 2006). Retomando el modelo de aprendizaje asociativo de Rolls, cuando una neurona de la corteza de asociación sensorial incide sobre una dendrita de una neurona piramidal de la ABL, puede que la despolarice o puede que no. Pero si al mismo tiempo otras neuronas provenientes de otras regiones estimulan esta misma dendrita; se produciría la despolarización de la neurona. Cuando una neurona de la ABL es despolarizada, la entrada masiva de  $\text{Ca}^{2+}$  en la neurona postsináptica activa la proteína kinasa A (PKA), una enzima que estimula el factor transcripcional de CREB, que es una proteína que regula la expresión de ciertos genes (Ver figura 5). La fijación de CREB a las regiones reguladoras del ADN aumenta la velocidad de transcripción de los genes en el núcleo de la neurona postsináptica, con lo que se induce la síntesis de ARNm y nuevas proteínas, que son capturadas por las sinapsis activas, se insertan en sus membranas en forma de receptores y estabilizan los cambios (Lamprecht y LeDoux, 2004).

El aumento en la frecuencia de estimulación entre estas neuronas, debido a la repetición de la experiencia, aumentaría la fuerza de conexión entre estas células de tal forma que, si estos cambios moleculares persisten, se puede activar una cascada de eventos que da lugar a síntesis de nuevas proteínas y cambios estructurales (LTP) (Abril y cols., 1999. Cap 6). Esto también se podría producir con una sola experiencia asociativa si el estímulo es muy intenso, lo que explica por qué algunas experiencias vitales son muy resistentes al olvido. Su resultado es el establecimiento de una memoria a largo plazo basada en cambios estructurales persistentes, como las nuevas espinas dendríticas en la neurona postsináptica o un agrandamiento de las ya

existentes (Engert y Bonhoeffer, 1999). De hecho, el miedo condicionado podría considerarse como LTPs surgidas durante la activación simultánea en la ABL de las proyecciones generadas por el estímulo neutro, inicialmente débiles; y las proyecciones generadas por el estímulo incondicionado, fuertes (Maren y cols., 1996). Por lo tanto, en la asociación de un estímulo a un tono hedónico o significado emocional subyacen los mismos mecanismos de potenciación.



**Figura 5. Mecanismos moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el SNC. Tomado de página web Universidad de Costa Rica. Dep. Fisiología. "Neurofisiología de las emociones".**  
[http://163.178.103.176/Fisiologia/neuro\\_prac\\_bas\\_p2\\_7.html](http://163.178.103.176/Fisiologia/neuro_prac_bas_p2_7.html)

Es así cómo se produce la interacción de factores genéticos y ambientales en el aprendizaje emocional implicado en las conductas emocionalmente relevantes, necesarias para la supervivencia.

### 1.2.1.2 Modulación dopaminérgica de la amígdala

La amígdala recibe densas inervaciones dopaminérgicas del ATV y la sustancia negra (Asan, 1998), núcleos cerebrales encargados de la liberación de dopamina en el cerebro. Se han identificado en la amígdala receptores específicos para el glutamato, N-metil D-aspartato (NMDA); y ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA); para el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y para la dopamina (D1-*Like* y D2-*Like*). En el caso de la dopamina se ha descrito la inervación de fibras dopaminérgicas en la amígdala y la expresión de receptores de dopamina D1 y D2 (Ito y cols., 2008); como receptores postsinápticos en las dendritas y/o presinápticos en el axón (Pinto y Sesack, 2008; Muller y cols., 2009; Muly y cols., 2009). En humanos, el receptor D2 se expresa principalmente en el NCA y el receptor D1 en la ABL (Pérez de la Mora y cols.,

2010). Por ello se considera que los receptores dopaminérgicos D1 y D2 que se encuentran en la amígdala están implicados de forma distinta en la modulación de la información entrante de tal forma que los receptores D1 participan en las asociaciones EC-EI en la ABL, facilitando el reconocimiento de situaciones peligrosas futuras, mientras que los receptores D2 participan en la respuesta de afrontamiento generada por el NCA (Pérez de la Mora y cols., 2010).

La dopamina no solo modula la actividad de la amígdala, sino que también mejora el aprendizaje emocional mediante la facilitación de la LTP en la ABL (Swant y Wagner, 2006; Pinard y cols., 2008). Existe una amplia inervación de la amígdala por parte de la corteza prefrontal, que regula sus funciones, modulando su procesamiento en función de la información cognitiva disponible (Pérez de la Mora y cols., 2010). En la CPF se procesa la extinción o el no-aprendizaje de las asociaciones, y desde aquí, se regula la actividad y el procesamiento emocional de la amígdala, en muchos casos inhibiéndola (Milard y Quick, 2002; Pezze y Feldon, 2004). Se sabe que las proyecciones dopaminérgicas a la ABL son críticas para el condicionamiento de miedo (Pezze y Feldon, 2004); y no sólo interviene en los procesos de recompensa, como se creía hasta hace poco (Fadock y cols., 2009). Ante elevados niveles de dopamina, que suprime la inhibición de la CPF, una fuente de control afectivo es disminuido (Grace y Rosenkranz, 2002). Por tanto, la activación de los receptores de dopamina suprime la influencia inhibitoria de la CPF, permitiendo la actividad y plasticidad de la ABL (Asan, 1998; Pinard y cols., 2008; Rosenkranz y Grace, 2002).

Por otra parte, la dopamina facilita la expresión de las respuestas autonómicas y endocrinas generadas por el NCA (Pérez de la Mora y cols., 2010). De hecho, se produce un aumento en la liberación de dopamina en el NCA durante sucesos estresantes (Naylor y cols., 2010). Se desconoce la función exacta de esta liberación; aunque se especula que los receptores D2 de dopamina, están implicados en la configuración de la respuesta de afrontamiento a los estímulos aversivos del medio mediante su acción sobre el NCA (Pérez de la Mora y cols., 2010). En este sentido, se ha propuesto que la estimulación de los receptores de dopamina en el NCA inhibe la expresión de las conductas de *craving* ante la droga o claves asociadas (Thiel y cols., 2010).

A su vez, la amígdala modula la neurotransmisión dopaminérgica (Stalnaker y Berridge, 2003). Aunque el circuito que subyace a esta influencia permanece aún sin esclarecer, se sabe que del NCA parten proyecciones, directas o indirectas, a los núcleos dopaminérgicos del tronco cerebral (Stalnaker y Berridge, 2003; See, 2005;

Lee y cols., 2010). Y esto es de esperar, ya que desde este núcleo se desencadena la respuesta primaria de afrontamiento, que implica la activación periférica, mediante la activación de otros núcleos cerebrales (Damasio, 1994). También, existe una modulación recíproca entre el NCA y la ABL y la dopamina juega un importante papel en esta modulación (Pinard y cols., 2008; Pérez de la mora y cols., 2010). La ABL evoca las respuestas de miedo ante un estímulo a través de sus proyecciones al NCA, considerado un centro de relevo pasivo hacia las estructuras del tronco cerebral (Paré, Quirk y Ledoux, 2004). Además, el NCA y la ABL interactúan con el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico a través de distintos circuitos, lo cual explica en parte el efecto diferencial que la activación de estos núcleos ejerce sobre el flujo de DA en el SNC (Phillips, Ahn y Howland, 2003).

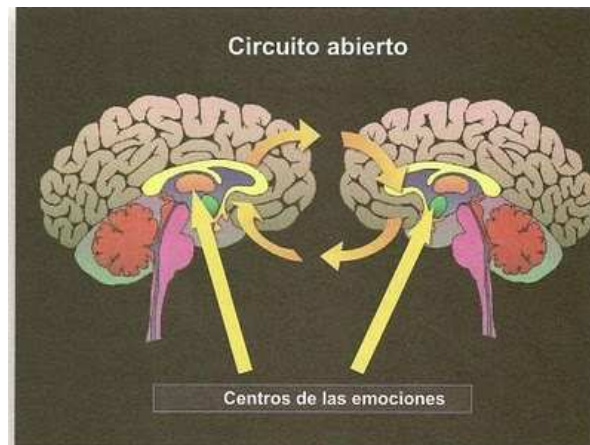
En resumen, ante la presencia de estímulos aversivos se produce una liberación de dopamina desde el ATV y sustancia negra (Inglis y Moghaddam, 1999). Estas proyecciones participan en la generación de las reacciones afectivas por parte de la amígdala (Pinard y cols., 2008). La liberación de dopamina durante una situación estresante es mayor en la amígdala que en otras regiones del sistema dopaminérgico mesolímbico (Inglis y Moghaddam, 1999); y las proyecciones dopaminérgicas a la ABL y NCA son críticas para el condicionamiento de miedo y la generación de las reacciones somáticas de afrontamiento a situaciones estresantes (Pezze y Feldon, 2004; Pérez de la Mora y cols., 2010).

En definitiva, la regulación de los procesos afectivos y cognitivos se debe a la interacción recíproca entre el CPF y la amígdala (Jackson y Moghaddam, 2001) (Ver figura 6).

¿Funcionalmente cómo se traduce esta interacción continua entre CPF y amígdala?

La cascada de reacciones corporales generadas por el NCA vuelve desde la periferia a incidir sobre numerosos centros nerviosos; por una parte llega a la corteza prefrontal, donde se configura el significado último del sentimiento generado en función del conjunto de estímulos internos (reacciones corporales) y externos (situación ambiental), dando lugar a la conciencia global del impacto emocional del medio en el organismo. Por otra, llega la ABL, donde se produce el condicionamiento y la asociación de estas reacciones a la situación estimular.



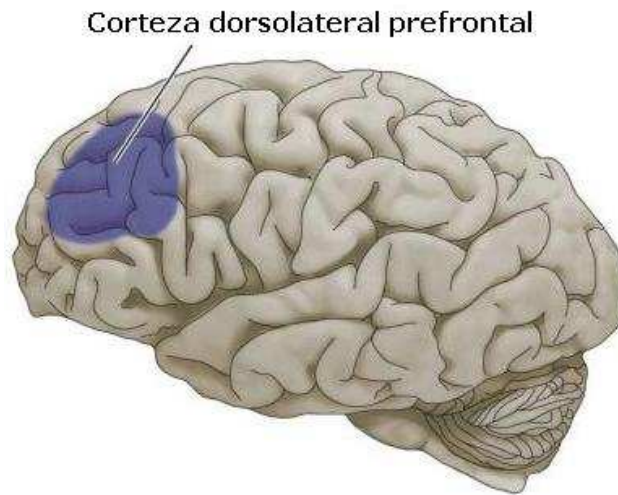


**Figura 6. Interacción recíproca CPF-amígdala en la generación de la conducta.** Tomado de "La zona cerebro: Inteligencia emocional y coeficiente intelectual". <http://imagina65.blogspot.com/2010/07/la-zona-cerebro-inteligencia-emocional.html>

### 1.2.2 La corteza prefrontal y el aprendizaje

La CPF comprende entre un cuarto y un tercio del total de la corteza cerebral (Fuster, 1989); y se caracteriza por un alto grado de heterogeneidad anatómica y funcional. La CPF asigna un significado global a la experiencia de las reacciones corporales (Damasio, 1995) y además, modula dicha experiencia modificando el condicionamiento de los estímulos (Milard y Quick, 2002). Para una amplia mayoría de los estudios, se suele dividir la CPF en cuatro amplias regiones: 1) corteza prefrontal dorsolateral (CPF<sub>DL</sub>), 2) corteza orbitofrontal (CPF<sub>O</sub>), 3) corteza prefrontal medial (CPF<sub>M</sub>); y 4) corteza prefrontal ventromedial (CPF<sub>VM</sub>). Estas regiones se solapan funcional y estructuralmente (Christakou y cols., 2009).

La CPF<sub>DL</sub> se corresponde con las áreas de Broadmann 9 y 46 (Krawczyk, 2002; Santarelli y cols., 2011) (Ver figura 7). Participa en la planificación y modulación consciente del razonamiento y la conducta; mediante el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo (Krawczyk, 2002); así como en el control de la atención mediante la disminución de la interferencia estimular y la focalización en los estímulos relevantes (MacDonald y cols., 2000; Casey y cols., 2001; Lorenz y cols., 2003). También interviene en la toma de decisiones cuando esta implica elegir entre alternativas con un valor similar (Mitchell y cols., 2009); y es la responsable del cambio de conducta cuando las contingencias ambientales se modifican (Mitchell y cols., 2009). Esta última función la comparte con la CPF<sub>O</sub> (Ghahremani y cols., 2010).

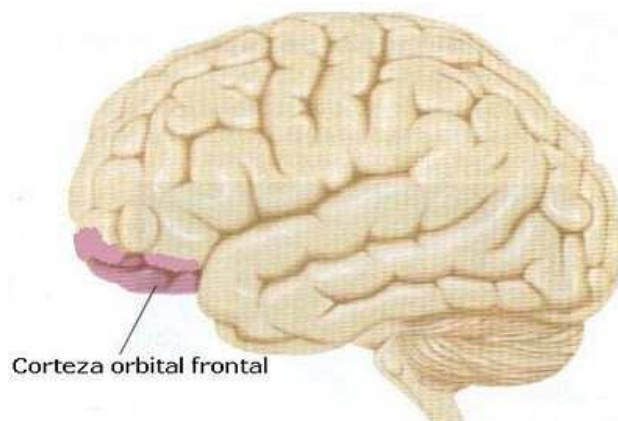


**Figura 7. Localización de la corteza prefrontal dorsolateral. Tomado de "Medicina y Farmacología"**  
<http://medicinafarmacologia.blogspot.com/2010/04/corteza-dorsolateral-prefrontal.html>

La CPFO según algunos autores se corresponde con el área de Broadman 10, 11 y 47 (Kringelbach y cols., 2005) (Ver figura 8). La CPFO está implicada en las emociones, conducta social y en la toma de decisiones (Damasio, 1994); estas funciones dependen de su fuerte asociación con la amígdala (Schoenbaum y Setlow, 2001). En cuanto a las emociones, está relacionada tanto con la experiencia como con la expresión emocional (Damasio, 1998; Damasio y Van Hoesen, 1984; Davidson e Irwin, 1999; Phillips y cols., 2003). Con respecto a la toma de decisiones, es la parte de la CPF que participa en la toma de decisiones en función del significado emocional de los estímulos y de lo que se pueda obtener (Schoenbaum y Setlow, 2001). Por tanto, es en ella donde se procesa la información motivacional, de tal forma que permite asociar el valor de incentivo de un reforzador a una clave/estímulo para tomar decisiones (Derryberry y Tucker, 1992; Rolls, 1986; Schoenbaum y Setlow, 2001). Las neuronas de la CPFO codifican el valor de incentivo adquirido por una clave/estímulo en la amígdala de tal forma que la amígdala representa el valor del incentivo y la CPFO emplea dicho valor para guiar la conducta (Schoenbaum y Setlow, 2001). De este modo, esta región inhibe a otras áreas cerebrales cuando un estímulo deja de predecir el refuerzo o castigo (Thorpe, Rolls y Maddison, 1983), lo que explicaría las conductas perseverativas observadas en sujetos con lesión orbitofrontal. Por tanto, ambas regiones, amígdala y CPFO trabajan de forma conjunta a la hora de modificar la conducta cuando las expectativas de refuerzo cambian (Blair, 2000).

La CPFO recibe aferencias de todas las áreas sensoriales, además de la amígdala, corteza entorrinal y circunvolución del cíngulo (Barbas, 2000). A su vez,

envía proyecciones a la corteza temporal inferior, corteza entorrinal, circunvolución del cíngulo, hipotálamo lateral, amígdala, área tegmental ventral, el núcleo caudado y a la corteza motora (Kemp y Powell, 1970).

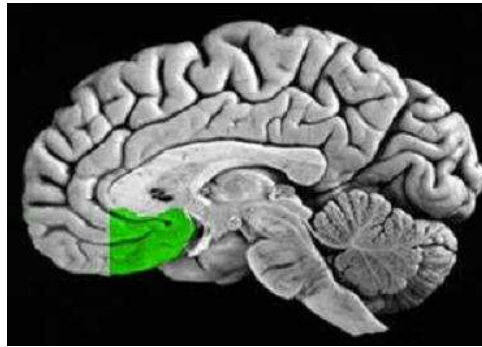


**Figura 8. Localización de la corteza orbitofrontal. Tomado de "Medicina y Farmacología".**

<http://medicinafarmacologia.blogspot.com/2010/04/corteza-orbitofrontal.html>

Por su parte, la CPFM recibe proyecciones de las mismas regiones que la corteza orbitofrontal (Barbas, 2000), aunque existen algunas diferencias. Mientras que la región orbitofrontal recibe una mayor cantidad de proyecciones amigdalinas, la región prefrontal medial recibe una mayor cantidad de aferencias hipocámpicas y una mayor cantidad de proyecciones sensoriales auditivas (Barbas, 2000). Esta región parece estar relacionada con la comunicación emocional (MacLean, 1985). En general se considera que la CPFM es una región relacionada tanto con la experiencia como con la expresión emocional, y es crítica para el procesamiento de emociones asociadas con situaciones sociales y personales complejas (Damasio, 1997; Damasio y Van Hoesen, 1984) (Ver figura 9).

En conjunto, tanto la CPFM como la CPFO forman parte de un circuito frontoestriatal que establece fuertes conexiones con la amígdala y otras regiones del sistema límbico; lo que les permite recibir la información afectiva pertinente para la regulación de las respuestas motivacionales (Happaney y cols, 2004). En consecuencia, en esta región frontal recaen los aspectos emocionales y motivacionales de la toma de decisiones; por lo que se considera el punto central de unión entre cognición y emoción (Krawczyk, 2000). Se suele considerar a estas regiones de forma conjunta, por ejemplo cuando se estudian los efectos de lesiones prefrontales ventromediales, que incluyen CPFM y CPFO (Bechara, 2004).

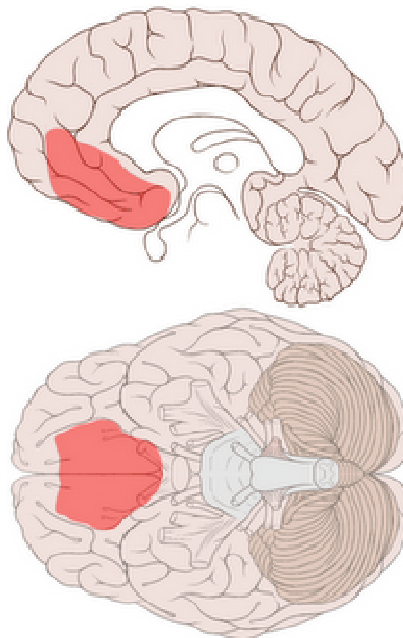


**Figura 9. Localización de la corteza frontal medial. Tomado de "Center for Imaging Science"**

[http://www.cis.jhu.edu/data.sets/cortical\\_segmentation\\_validation/mpfc.php](http://www.cis.jhu.edu/data.sets/cortical_segmentation_validation/mpfc.php)

Las diferencias funcionales y estructurales entre el córtex prefrontal ventromedial y orbitofrontal aun no están del todo definidas. Algunos autores hablan de ellas de forma indistinta (Bechara, 2004); mientras que otros las consideran regiones prefrontales semidiferenciadas (Bechara y cols., 2000; Rolls, 2000).

La CPFVM se corresponde con el área 10 de Broadman (Finger y cols., 2008) (Ver figura 10). Aunque se cree que las áreas del córtex ventromedial, que se encuentra por encima del córtex orbitofrontal, están menos relacionadas con las



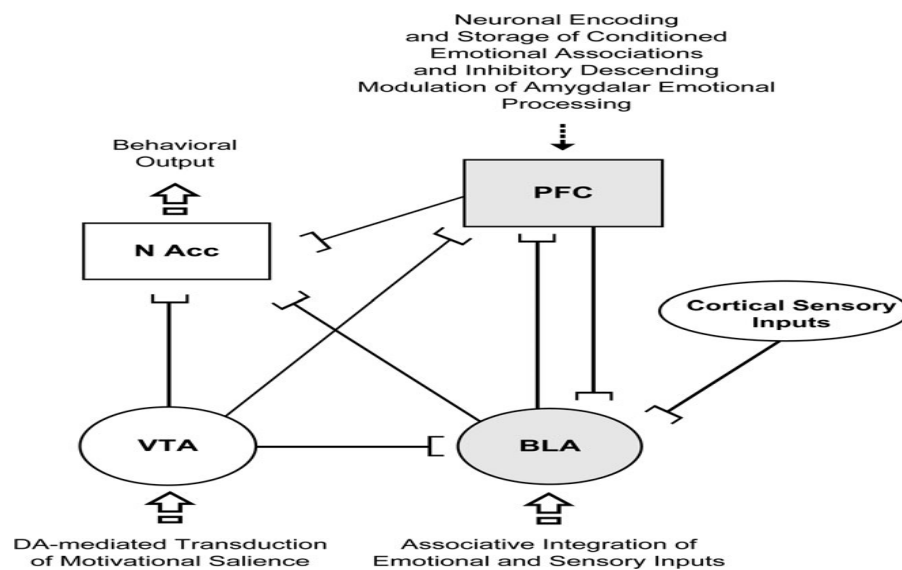
**Figura 10. Localización de La corteza prefrontal ventromedial. Tomado de "Forum psicólogos"**

<http://forum-psicologos.blogspot.com/2010/06/corteza-prefrontal.html>

funciones sociales y más básicamente relacionadas con la regulación de las emociones (Krawczyk, 2000), algunos autores afirman que constituye la parte más íntima o

interna de la CPFO (Krawczyk, 2000). Se cree que es el área última de la integración sensorial, donde queda representado el valor afectivo de un estímulo y las expectativas de ejecución, en función del cual se planifica la conducta (Damasio, 1994). Alteraciones en esta región mermarían la capacidad de la CPF para interpretar las reacciones somáticas y en la toma de decisiones subsecuente (Bechara y cols., 1999).

En general hay un solapamiento entre estas áreas; y lo que unos autores llaman orbitofrontal otros denominan ventromedial, y lo que unos consideran orbitomedial otros llaman ventrales, etc. Por tanto, en este estudio hablaremos de CPFO de forma indistinta cuando nos refiramos a las regiones orbitales, mediales y ventromediales de la CPF; y destacaremos dos funciones básicas de esta región en el procesamiento emocional: por una parte, la capacidad integradora del significado último de los estímulos y la generación del sentimiento referente al mismo en base a las reacciones somáticas elicítadas por él (Bechara, 2004; Damasio y cols, 1994); y, por otra, la capacidad moduladora de las respuestas de condicionamiento en la amígdala (Laviolette, 2007) (Ver figura 11).



**Figura 11. Modulación dopaminérgica de las respuestas de condicionamiento de la ABL desde la CPF.**  
Tomado de Laviolette, *Schizophrenia Bulletin*, 2007

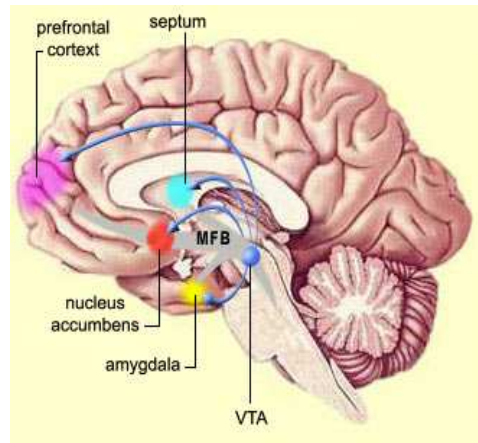
En resumen, la amígdala y la corteza prefrontal son las regiones principalmente implicadas en el procesamiento y aprendizaje emocional y en la regulación de la respuesta a los eventos emocionalmente significativos (Laviolette y Grace, 2006; Feenstra y Botterblom, 1996; Blair, 2000). Ambas regiones muestran una elevada

activación tras la presentación de estímulos emocionales, como expresiones emocionales o imágenes perturbadoras (Ledoux, 1995; Williams y cols., 2004; Paradiso y cols., 2003).

#### **1.2.2.1 Modulación dopaminérgica de la corteza prefrontal**

Desde el punto de vista neuroanatómico y fisiológico, existe una estrecha conexión tanto estructural como funcional del sistema dopaminérgico y estructuras implicadas en los mecanismos de procesamiento y aprendizaje emocional como la amígdala y la CPF (Depue y Collins 1999, Rosenkranz y Grace, 2001; Pezze y Feldon, 2004) (Ver figura 12). Una vez configurado el estímulo en la corteza de asociación sensorial, las señales sensoriales se dirigen simultáneamente hacia la amígdala, CPFO e hipocampo a través del tálamo (Paré, Quirk y Ledoux, 2004); regiones interconectadas recíprocamente (Amaral y cols., 1992). La CPFO envía proyecciones directas excitatorias e inhibitorias a la amígdala modulando el procesamiento de la información asociativa emocional (Rosenkranz y Grace, 2002, 2003; Aggleton 2000, del Arco y Mora, 2009). También la CPFO modula la actividad de la amígdala, ATV, NAc e hipocampo de forma indirecta a través de la interacción dinámica caracterizada por activaciones e inhibiciones de los inputs dopaminérgicos que hay entre esas mismas áreas (Gabbott y cols. 2005; Jackson y Moghaddam, 2001). En general, la estimulación proveniente de la CPFOM desemboca en una inhibición de los outputs de la ABL. Esta inhibición está modulada por la excitación de las interneuronas GABAérgicas de la ABL (Pérez de la Mora y cols., 2010). Es decir, a la hora de condicionar o generar una conducta la CPFOM "avisa" a la amígdala de la peligrosidad o no de la situación. Sin embargo, la activación de los receptores dopaminérgicos atenúa esta acción inhibidora del CPFOM, mientras que aumenta otros inputs aumentando la excitabilidad postsináptica de las neuronas de proyección de la ABL (Grace y Rosenkranz, 2002).

En estas regiones existe una elevada densidad de receptores dopaminérgicos (Rosenkranz y Grace, 2002), tanto D1 como D2 (Jocham y cols., 2011). La dopamina regula las conexiones sinápticas entre amígdala y CPF; y, a su vez, estas regiones modulan la actividad del sistema dopaminérgico cerebral (Laviolette, Lipski, Grace, 2005). En cualquier caso, poco se sabe a cerca de este neuromodulador y su acción exacta sobre la CPF (Sobhani y Bechara, 2011).



**Figura 12. Inervación dopaminérgica de las neuronas del ATV. Tomada de "The Brain from top to bottom".**

[http://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i\\_03/i\\_03\\_cr/i\\_03\\_cr\\_que/i\\_03\\_cr\\_que.html](http://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cr/i_03_cr_que/i_03_cr_que.html)

### 1.2.3 El sistema dopaminérgico

Como ya se ha mencionado, las estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento emocional están moduladas por el sistema dopaminérgico. Las neuronas dopaminérgicas forman un sistema neurotransmisor que se origina principalmente en la parte compacta de la sustancia negra (SN) y el área tegmental ventral (ATV). Estas interacciones constituyen lo que se conoce como circuito dopaminérgico mesocorticolímbico, y se considera el sistema clave de procesamiento para la codificación y expresión del aprendizaje emocionalmente significativo y para la formación de memoria (Steven R. Laviolette, 2007).

El ATV envía proyecciones dopaminérgicas a la amígdala, CPF y Nac (Le Moal y Simon, 1991) (Ver Figuras 11 y 12); y también recibe aferencias de estos núcleos, produciéndose una retroalimentación continua de la información (Rosenkranz y Grace, 2002, 2003; Aggleton 2000). Las neuronas dopaminérgicas del ATV modulan la actividad de las neuronas piramidales glutamatérgicas e interneuronas gabaérgicas del CPF (Tseng y cols. 2006); y de las regiones límbicas implicadas en el aprendizaje de miedo (Inglis y Moghaddam, 1999). En presencia de eventos negativos y/o estímulos aversivos, se produce un aumento de dopamina en estas regiones cerebrales (Fadok y cols., 2009). Los estímulos aversivos activan las neuronas dopaminérgicas del ATV, aumentando la tasa de disparo de dopamina en la amígdala (Inglis y Moghaddam, 1999); y en la CPF medial (Tseng y cols. 2006). Lo cual indica que estas neuronas no sólo responden a las recompensas, sino también a los eventos negativos. Por tanto, la dopamina liberada desde el ATV hacia la CPF y amígdala es básica para que se

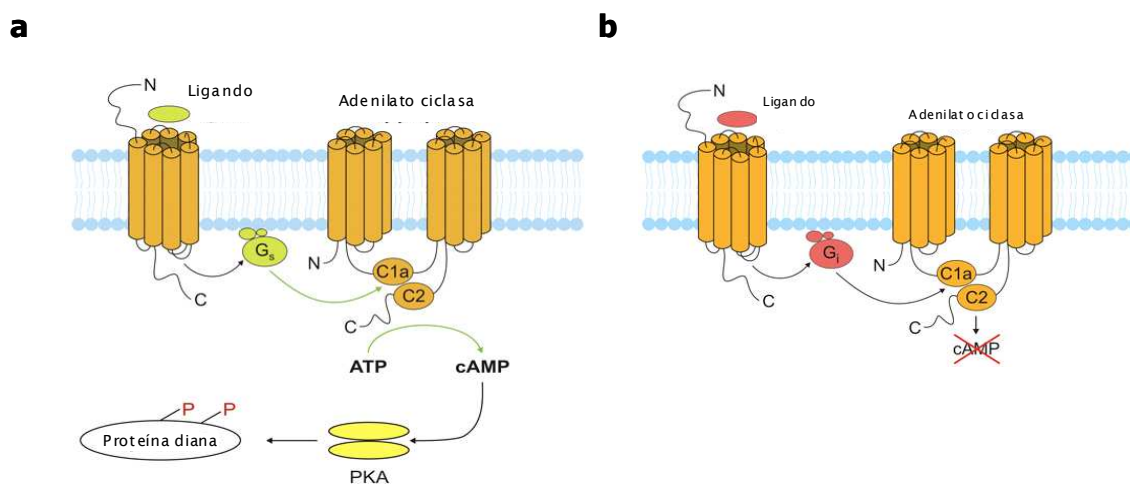


produzca el procesamiento de los eventos negativos y sus consecuencias aversivas (Pezze y Feldon, 2004); y esta modulación se expresa principalmente mediante su implicación en la plasticidad sináptica de la amígdala (Rozenkranz y Grace, 2002).

Como las propiedades funcionales de la dopamina dependen del tipo de receptor al que se acople, a continuación hablaremos de los receptores dopaminérgicos implicados principalmente en el procesamiento emocional.

### 1.2.3.1 Receptores dopaminérgicos

Aunque todos los receptores de dopamina son receptores metabotrópicos y se encuentran acoplados a una proteína G; sin embargo se diferencian en el efecto farmacológico que generan tras su unión a la dopamina. La familia de receptores D1-like (D1 y D5) se acoplan a una proteína G que estimula la enzima adenilciclasa (AC); mientras que los receptores de la familia D2-like (D2, D3 y D4) se acoplan a proteínas G inhibitoras de la AC. El enzima AC cataliza la conversión de adenosín trifosfato (ATP) en el segundo mensajero adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que es una molécula implicada en la transducción de señales (Onali y cols., 1985) (Ver figura 13).



**Figura 13. a) Receptor acoplado a ruta de señalización a través de AMPc. El receptor unido a su ligando específico activa una proteína G estimuladora (Gs) aumentando la actividad enzimática de la adenilato ciclasa (AC). Este enzima cataliza la conversión de ATP a AMPc, que activará la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) que a su vez fosforilará distintas proteínas diana en residuos de serina y treonina. (Modificada de ISB. <http://www.fz-juelich.de>). b) El receptor unido a su ligando específico inhibe la actividad de la AC vía proteínas G inhibitoras (Gi). (Modificada de ISB. <http://www.fz-juelich.de>)**

La activación de los receptores dopaminérgicos, a través de la mediación de las proteínas G, también da lugar a modificaciones funcionales en los canales de K<sup>+</sup> y



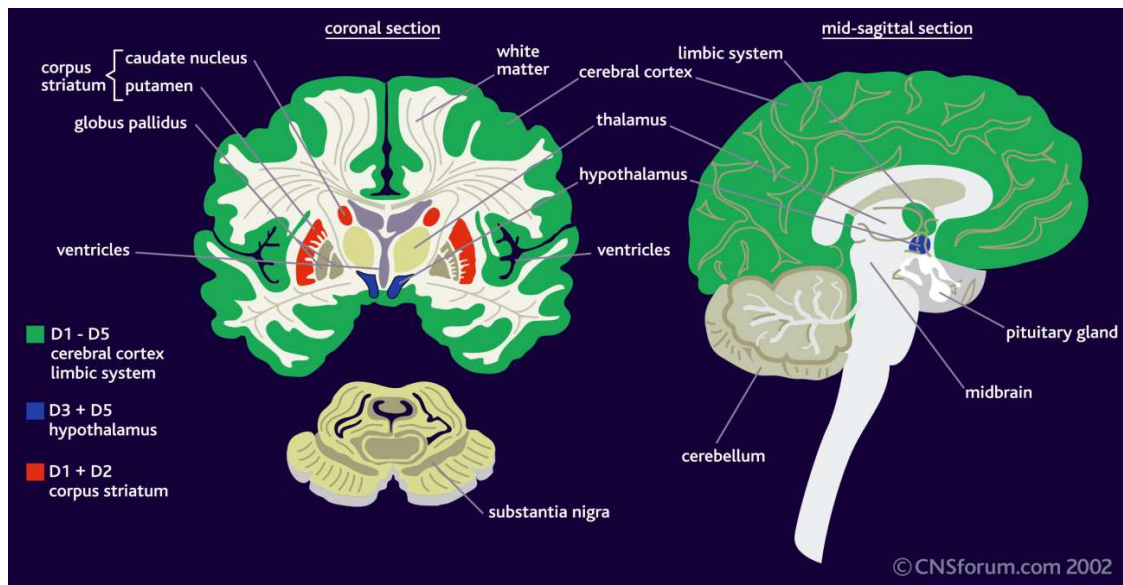
cambios en los niveles intracelulares de calcio; cambios relevantes en la generación del aprendizaje y la memoria (Neve y cols., 2004).

En este estudio nos centraremos en el receptor dopaminérgico D2, que es una molécula clave en los procesos relacionados con el procesamiento emocional y que ha sido ampliamente estudiado a nivel genético en rasgos normales y patológicos relacionados con la cognición y la emoción.

#### **1.2.3.1.1 Receptores dopaminérgicos D2**

Los receptores dopaminérgicos D2 se encuentran en mayor porcentaje (80%) en áreas relacionadas con el control del movimiento, principalmente en el estriado (núcleo caudado y putamen) (Ver Figura 14). Es por ello que los efectos de una disminución o aumento de este neurotransmisor se observa con preferencia en estas regiones. Actualmente se conoce la existencia de receptores D2 en la corteza prefrontal y en regiones límbicas, como la amígdala; donde actúa como neuromodulador (Depue y Collins 1999; Rosenkranz y Grace, 2002; Laviolette, Lipski y Grace, 2005). Existe una modulación dopaminérgica de los procesos emocionales y esta modulación se produce en múltiples niveles de procesamiento (Badgaiyan y cols., 2009). La dopamina está implicada en el procesamiento emocional y en el control de la conducta emocionalmente motivada (Salgado-Pineda y cols., 2005); en concreto, los receptores dopaminérgicos D2 están implicados en el procesamiento emocional, tanto en la modulación de la reactividad emocional, como en el aprendizaje (Greba y cols., 2001; Gendreau y cols., 1998; Pezze y Feldon, 2004). Existen dos tipos o isoformas del receptor dopaminérgico D2 que se diferencian en tamaño y función. La isoforma corta D2S (*short*, variante corta) que se localiza de forma presináptica en los cuerpos neuronales, en forma de autoreceptor (regulan la síntesis de dopamina) y la isoforma larga D2L (*long*, variante larga) en la membrana post-sináptica (Picetti y cols., 1997; Usiello y cols., 2000). Se han descrito variaciones en la ratio de la expresión de las isoformas del receptor D2 en el SNC asociadas a variaciones genéticas (Laakso y cols., 2005). Aunque las dos isoformas tienen distintas funciones *in vivo*, ambos receptores presentan propiedades farmacológicas similares y las dos inhiben la AC. La estimulación de los receptores D2 da lugar a una inhibición de la acción de enzimas sintetizadoras de dopamina, como la Tiroxina Hidroxilasa y L-aromático aminoácido descarboxilasa (LAAD), en el estriado, mientras que el bloqueo de estos receptores tiene el efecto opuesto (Sealfon y Olanow, 2000). Estudios en modelo murino postulan

la implicación de la isoforma larga (D2L) en las respuestas emocionales. En concreto, los ratones con el receptor D2L deficiente manifiestan una conducta de exploración reducida y un aumento en la latencia de escape ante situaciones dolorosas (Hranilovik y cols., 2008) lo que sugiere que son más ansiosos (Blasi y cols., 2009).



**Figura 14. Localización en el SNC de los diferentes receptores dopaminérgicos**

### **1.3 PSICOPATOLOGIA ASOCIADA A ALTERACIONES EN EL SISTEMA DOPAMINERGICO**

Numerosas manifestaciones de rasgos psicopatológicos en sujetos sanos están asociadas a déficits en los circuitos dopaminérgicos que generan alteraciones en el procesamiento y aprendizaje emocional. Estas alteraciones, en presencia de otras, ocasionan conjuntamente el desarrollo de trastornos mentales de diversa índole. Se ha visto déficits en el aprendizaje emocional en pacientes con rasgos de Esquizotipia (Kerns, 2005); con rasgos de ansiedad (Maier y cols., 2003; Montagne y cols., 2006; Simonian, Beidel, Turner, Berkes, y Long, 2001); en el Trastorno Obsesivo Compulsivo y las Fobias (Power y Dalglish, 1997; Rachman, 1990); Trastorno de Estrés Postraumático (Phan y cols., 2006); Trastorno Borderline de la Personalidad (Marissen y cols., 2010; Domes y cols., 2009; Levine y cols., 1997; Bland y cols., 2004; Wagner y Linehan, 1999; Arntz y Veen, en 2001; Domes y cols., 2008); Esquizofrenia (Kohler y cols., 2003), Trastornos del Espectro Autista (Bolte y Poustka, 2003), Depresión (Leppanen, 2006), en trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer y Parkinson (Padovan y cols., 2001; Kohler y cols., 2005; Sprengelmeyer y cols., 2003); y en

Psicopatía (Blair, Colledge, Murray, y Mitchell, 2001; Marsh y Blair, 2008; Eisenbarth y cols., 2008; Blair y Coles, 2000; Carr y Lutjeimer, 2005; Marsh y cols., 2007).

En esta tesis nos centraremos en la psicopatía como un trastorno de la personalidad ampliamente estudiado en relación a los déficits en el procesamiento emocional; donde las facultades cognitivas del individuo permanecen intactas, pero su capacidad afectiva está mermada.

### **1.3.1 La psicopatía**

La psicopatía es el más claro ejemplo del déficit en la integración de la cognición y la emoción (Verdejo y Pérez, 2007). Los primeros datos sobre psicopatía se remontan al siglo XVIII, Pinel afirmaba que las funciones mentales (intelecto, afectividad, voluntad) se podían enfermar independientemente; y que existían "insanias morales" sin compromiso intelectual; pero sí afectivo y volitivo (Pinto, 2002). Kraepelin, en 1904, empleó el término "personalidad psicopática" para referirse a aquellas personas que no entraban dentro de la categoría de locos ni de cuerdos, pero su conducta atentaba en contra de las convenciones sociales. Es decir, son personas "legalmente cuerdas" que cometen actos dañinos hacia los otros.

Se ha especulado el por qué de la existencia de este trastorno, y siguiendo a la teoría darwiniana se piensa que los psicópatas son ese conjunto de sujetos necesarios para la supervivencia de la especie ante situaciones de emergencia, ya sea cacería, guerras, etc.; cuyo comportamiento es totalmente inadecuado en tiempos de paz, pero en otras circunstancias son quienes se arriesgan y se atreven a hacer conductas que los demás no. Hoy en día se piensa que algunas de estas personalidades anormales pueden tener cierta adaptación a la sociedad, como el caso del psicópata insensible que puede convertirse en un político, policía, militar, un gobernante, un banquero o un deportista exitoso. La frase: "Héroe en la guerra, desalmado en la paz" es un claro ejemplo de esto (Marietan, 1998). Así pues se sabe que los rasgos psicopáticos no se limitan a población delincuente. La Organización Mundial de la Salud, recoge en la CIE-10 (OMS, 1992) los criterios diagnósticos para el Trastorno Disocial de la Personalidad, que es el trastorno con los criterios diagnósticos más parecidos a la psicopatía:

1. Cruel despreocupación por los sentimientos de los demás y falta de capacidad de empatía.
2. Actitud marcada y persistente de irresponsabilidad y despreocupación por las normas, reglas y obligaciones sociales.
3. Incapacidad para mantener relaciones personales duraderas.

4. Muy baja tolerancia a la frustración o bajo umbral para descargas de agresividad, dando incluso lugar a un comportamiento violento.
5. Incapacidad para sentir culpa y para aprender de la experiencia, en particular del castigo.
6. Marcada predisposición a culpar a los demás o a ofrecer racionalizaciones verosímiles del comportamiento conflictivo.
7. Irritabilidad persistente

La psicopatía se evalúa con una escala heteroaplicada llamada PCL-R (*Psychopathic Check List Revisited*) (Hare y cols., 1991); y distingue dos factores, el factor 1 que constituye el componente emocional de la psicopatía, que se caracteriza por carencia de empatía, ausencia de remordimiento, crueldad, falta de culpa, egocentrismo, frialdad emocional; y que está relacionado con el funcionamiento de la amígdala. El factor 2, que mide el componente impulsivo de psicopatía conductual, incluyendo rasgos implicados en la búsqueda de sensaciones, impulsividad, desinhibición conductual, problemas de conducta desde la infancia, etc.; y estaría relacionado principalmente con el funcionamiento orbito-frontal y las vías cortico-estriatales (Blair y cols. 1999 y Blair 2001; Schneider y cols. 2000).

Actualmente es bien conocido que los rasgos psicopáticos son el resultado de una alteración en el procesamiento emocional (Rilling y cols., 2007). Las alteraciones en el procesamiento emocional implicadas en la psicopatía han sido asociadas a disfunciones en los circuitos neuronales relacionados con la amígdala y la corteza prefrontal (CPF), que, como se ha mencionado, está implicada en el aprendizaje emocional (Blair, 2000).

### **1.3.1.1 Regiones y mecanismos cerebrales alterados en la psicopatía**

La amígdala, que se ha identificado como una estructura clave para el aprendizaje del significado emocional de la información (Schneider y cols., 2000), se ha visto en numerosos estudios que está afectada en sujetos diagnosticados de psicopatía (Adolphs y cols., 1994; Blair, 2001; Sobhani y Bechara, 2011; Boccardi, Frisoni, Hare y cols., 2011; Harenski y cols., 2010; Yang y cols., 2010). Kiehl y cols. (2001), encontraron una menor activación de la amígdala en psicópatas durante una tarea de memorización de palabras con una carga afectiva determinada, que contrastaba con un aumento de la activación de la CPF. Estos resultados sugieren que estos sujetos que presentan un déficit en el procesamiento emocional intentan compensarlo con un

aumento de la actividad intelectual. Marsh y Blair, en el 2008; encontraron una asociación entre comportamiento antisocial y el déficit en el reconocimiento de expresiones de miedo. Estos autores también postularon una disfunción en la amígdala como el correlato biológico asociado a este déficit. Killcross en 1999, encontró que los sujetos con la amígdala lesionada manifiestan un déficit en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales. Este déficit parece específico de expresiones de miedo, ira y disgusto, pero no ante expresiones de felicidad, tristeza y sorpresa. A pesar de que estas personas manifestaban pocos déficits en un amplio rango de pruebas neuropsicológicas y funcionaban relativamente bien en el día a día, se han encontrado problemas en el razonamiento social y emocional.

En cuanto a las alteraciones en la CPF, estudios en modelos animales muestran que la lesión de esta zona del cerebro en monos produce una alteración del control emocional inhibitorio, incapacitándolos para cambiar su conducta cuando el significado emocional de los estímulos cambia (Días, Robbins y Roberts, 1996). En humanos, los pacientes con daño de la corteza orbitofrontal (CPFO) son capaces de adquirir la asociación de un estímulo y su valor reforzante, pero no pueden modificar su respuesta en función de las demandas de una situación manifestando dicho aprendizaje, es decir, pueden discriminar conductas que les llevan a un castigo pero no pueden evitarlas (Schoenbaum y Setlow, 2001). Otros estudios se centran en deterioros específicos de la CPFOM (Boccardi y cols., 2011); CPFV (Sobhani y Bechara, 2011); CPFV y CPFD (Raine y Yang, 2006). En cualquier caso, todas estas disfunciones resultan, de una forma u otra, en una falta de implicación emocional en la conducta interna y externa de los sujetos afectados.

En base a esto, ¿qué ocurre en los psicópatas? Numerosos estudios afirman que la psicopatía se debe a alteraciones en los mecanismos de aprendizaje (Schneider y cols., 2000; Kiehl y cols. 2001); como alteraciones en el condicionamiento de miedo y en el aprendizaje por evitación (Lykken, 1954). Esta tendencia postula que los psicópatas tienen dificultades en el establecimiento de asociaciones entre estímulo condicionado y estímulo incondicionado ("condicionan mal"), cuya función recae en la ABL (Cardinal y cols., 2003); y también presentan una incapacidad para aprender de los errores y, por tanto, del castigo; lo cual genera una elevada tendencia a la impulsividad, debido al deterioro de los mecanismos de inhibición conductual (Lykken, 2000), cuya función recae en la CPF (Blair, 2000).

Sin embargo, otros afirman que los procesos de aprendizaje en los psicópatas están intactos, pero impregnados de una incapacidad para "sentir" que impediría el

aprendizaje subsecuente. Con lo que se trataría más bien de un déficit en la vivencia emocional. La capacidad de sentir es lo que otorga al sujeto la conciencia de su existencia (Castilla del Pino, 2000); el "sentir" nos permite darnos cuenta cuando nos estamos equivocando y reconocer y enmendar el error; nos permite comportarnos de una forma sin hacer sufrir al otro; y nos permite cambiar la conducta cuando esta supone un peligro propio o ajeno. ¿Es posible que existan personas que no sientan? ¿Personas "sin corazón"? Numerosos estudios afirman que la afectación emocional en psicópatas se encuentra alterada en diversas tareas al ser comparados con sujetos sanos controles (Blair y cols., 1997, 2006; Levenston y cols., 2000). Por ejemplo, en psicopatía, se ha encontrado alteraciones en la Tarea de decisión léxica (Strauss, 1983; Blair y cols., 2006); tarea de emparejamiento de palabras (Hare y cols., 1988); y clasificación de palabras emocionales (Lorenz y Newman, 2002). También se ha demostrado que los individuos diagnosticados de psicopatía tienen una mayor tolerancia a las descargas eléctricas que los controles (Hare y Thorvaldson, 1970); una menor respuesta de conductancia electrodermal ante la expectativa de peligro (Hare, 1965); una menor reflejo de sobresalto ante imágenes desagradables (Vaidyanathan y cols., 2011; Benning y cols., 2005) y una menor diferencia de potenciales evocados entre el procesamiento de palabras neutras y emocionales (Williamnson y cols., 1991). Todos estos datos sugieren que los sujetos con psicopatía no están desprovistos del conocimiento cognitivo que concierne a las emociones, ya que son capaces de clasificarlas; no obstante, son incapaces de experimentar estas respuestas emocionales (Blair y cols., 2006). Cleckley (1976), en su libro "La máscara de la cordura" ("The mask of sanity"), afirmó que en los sujetos psicópatas existía una discordancia entre la experiencia y la expresión de las emociones, a lo cual denominó "*demencia semántica*". De acuerdo con esto, los sujetos psicópatas conocen el significado léxico de las emociones pero no son capaces de experimentar su valor afectivo. Tal como afirmaron Johns y Quay (1962): "Conocen la letra pero no la música".

En 1954, Lykken estudió un grupo de psicópatas en la Prueba del Laberinto. En esta prueba se le indica a los sujetos que cada vez que se prenda una luz verde podía pasar a la siguiente prueba, si se prendía la luz roja significaba que se había equivocado. Luego se le añadía una descarga eléctrica cada vez que se cometía un error. En este trabajo se observó que los psicópatas se preocupaban menos de las descargas que por resolver el problema. Concluyó que existía un escaso aprendizaje por evitación. Es decir, que ni la anticipación del peligro, ni el miedo, les inhibía para la acción. Pero, ¿Esto se debía a un déficit en el condicionamiento aversivo? o ¿a una

insensibilidad emocional?, puesto que lo negativo, para ellos, no era tan negativo como lo era para el resto de los sujetos. Sin embargo, años después, Lykken llega a la conclusión que existe un tipo de personalidad antisocial que se caracteriza principalmente por una predisposición a no sentir el miedo y otro que posee un sistema de activación con déficits inhibitorios (Lykken, 2000).

Por tanto, existe cierta discordancia en los hallazgos previos que postulan que la psicopatía se debe o bien a una insensibilidad emocional o bien a mecanismos de aprendizaje deficitarios. La no experimentación dolorosa del dolor de otros (falta de empatía), podría dar lugar a que no se produjera el adecuado condicionamiento que se produce en los individuos normales: la percepción del estímulo (dolor ajeno) como aversivo. La percepción del dolor ajeno como estímulo aversivo incondicionado castigaría las conductas precedentes, dando lugar a la extinción o inhibición de conductas agresivas (Blair y cols 1999). Pero esto no sería debido a una alteración en los procesos de aprendizaje sino en los procesos de experienciación emocional. En el desarrollo normal, el dolor de otros funcionaría como un estímulo aversivo incondicionado (EI). A través de la socialización, los pensamientos de transgresión que causan dolor a otros pueden llegar a convertirse en estímulos aversivos condicionados (EC). Si este mecanismo fuera disfuncional por una predisposición biológica, las representaciones de actos que dañan a otros no llegarían a alcanzar la capacidad de inhibir la conducta de agresiva. Cabría la posibilidad de que ellos si experimentaran lo doloroso tan intensamente como los demás, pero no podrían aprender a evitar esa conducta por alteraciones en los sistemas de aprendizaje. La respuesta a esto aún esta por resolverse.

Hoy en día, la gran mayoría de autores asumen que los psicópatas son personas que manifiestan un déficit en el componente emocional de las normas sociales, son incapaces de atribuir un sentimiento a lo que es moralmente correcto o incorrecto (Raine y Yang, 2006), y que esto conduce a que manifiesten una alteración en el mecanismo por el cual se asocia un castigo a la violación de las normas social y moralmente establecidas (Sobhani y Bechara, 2011); y que, por lo tanto, carezcan de la culpa y remordimientos derivados de la realización de actos amorales (Harenski y cols., 2010).

Desde un punto de vista biológico, esta incapacidad para sentir el dolor del otro como propio o de asociarlo a un castigo futuro está relacionado con diferencias del sistema dopaminérgico en los núcleos cerebrales encargados del procesamiento emocional (Inglis y Moghaddam, 1999; Rajendra y cols., 2009; Laviolette, 2007; Pezze

y Feldon, 2004; Swant y Wagner, 2006; Pinard y cols., 2008); y más concretamente en la amígdala y CPF (Blair y Frith, 2000). De hecho, se han reportado factores genéticos implicados en el funcionamiento del sistema dopaminérgico y en la manifestación de rasgos psicopáticos en diversos estudios (Ponce y cols., 2003, 2008; Wang y cols., 2007; Gerra y cols., 2005), lo cual parece indicar que existe una predisposición hereditaria a la insensibilidad emocional ante determinadas situaciones y también a alteraciones en el aprendizaje emocional.

#### **1.4 GENETICA DEL PROCESAMIENTO EMOCIONAL**

La tendencia individual a experimentar de una manera una situación determinada o a valorarla de una forma u otra, puede estar influida por factores constitucionales, principalmente genéticos, del sujeto (Poulton y Menzies, 2002); así como por la internalización de experiencias, es decir, el aprendizaje experimentado a lo largo de la vida (Rozin y Millman, 1987). Por tanto, cabe esperar diferencias genéticas relativas a la mayor facilidad o dificultad con la que se internalizan estas experiencias, es decir, con la que se adquiere el aprendizaje emocional; y también referentes a la tendencia a valorar una situación como positiva o negativa; así como en la utilización posterior del producto de esas experiencias. Así pues, esta variabilidad individual sería en parte producto de las características genéticas.

Como ya se ha mencionado, en el proceso del aprendizaje se han implicado una serie de moléculas que incluyen proteínas efectoras y neurotransmisores, así como también, fenómenos ligados a la expresión de los genes y por lo tanto a la herencia. La herencia ligada al aprendizaje es de carácter multifactorial, donde intervienen múltiples genes y también la influencia del ambiente que es extraordinariamente importante en la configuración del fenotipo final. Cuando un rasgo normal o patológico es heredado con un patrón multifactorial, no se buscan mutaciones responsables sino variantes genéticas o polimorfismos asociados. Los polimorfismos genéticos son, entonces, cambios o variaciones en la estructura primaria de la secuencia de nucleótidos en el ADN, con una frecuencia mayor del 1% en una población dada. A diferencia de las mutaciones, los polimorfismos genéticos no eliminan la función normal de las proteínas sino que pueden dar lugar a la modificación de los niveles de expresión de los genes o a pequeñas variaciones funcionales en los genes y también en las proteínas determinando diferencias en estructura o en la función de los tejidos durante el desarrollo o en el estado adulto y que constituyen la base biológica de las diferencias



entre los individuos. Por tanto, estos pequeños cambios entre las variantes polimórficas de los genes constituyen la base biológica de la expresión de rasgos multifactoriales.

Se han identificado diversos genes del sistema dopaminérgico involucrados en los procesos de aprendizaje emocional (Huertas y cols., 2010). De hecho, las variaciones genéticas que afectan al sistema dopaminérgico están entre las más estudiadas dentro de la psicopatología y rasgos de personalidad que presentan alteraciones en los procesos de aprendizaje emocional, como al alcoholismo y la psicopatía (Ponce y cols., 2008; Ponce y cols., 2009). En los rasgos que tiene relación con el comportamiento, cada fenotipo es una entidad muy compleja, y está constituido por complejos mecanismos neurobiológicos, resultado de la expresión de múltiples genes y de la interacción entre ellos y de éstos con el ambiente. Por ello, se ha planteado la necesidad de identificar los procesos que medien entre el genotipo que es la constitución genética de un individuo y el fenotipo o su manifestación visible. En características y trastornos cognitivos, para facilitar el estudio del componente genético se utilizan rasgos que se encuentran más cercanos a la etiología biológica del mismo lo que ha dado origen al concepto de endofenotipo y a su utilización para descifrar el componente biológico. Por ejemplo, se han reportado variaciones de genes dopaminérgicos implicadas en endofenotipos asociados con el *priming* aversivo (Huertas y cols., 2010), que podrían estar implicadas también en el aprendizaje evaluativo (Ponce y cols, 2007).

#### **1.4.1 Endofenotipo: concepto y utilidad**

Los endofenotipos son aquellas alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos, y que en conjunto son un reflejo de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad. Son además una expresión de la vulnerabilidad, y por lo tanto, su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad. Los endofenotipos cumplen las siguientes características:

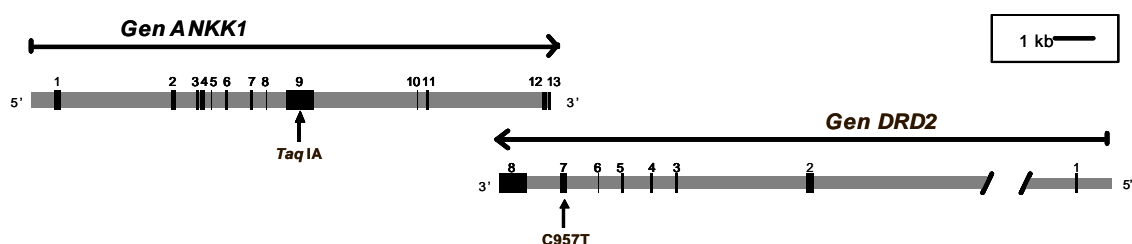
- a. son hereditarios
- b. se manifiestan en el individuo aunque la enfermedad no esté activa
- c. dentro de las familias debe co-segregar con la enfermedad
- d. dentro de las familias debe encontrarse en pacientes y también en familiares sanos con una frecuencia mayor que en la población.

El uso de estos marcadores endógenos en los estudios genéticos podría aumentar el poder de detección de los análisis genéticos. Tomando como ejemplo los trastornos psicológicos, el endofenotipo sería las diversas mediciones neuropsicológicas y cognitivas obtenidas del ejercicio de sus funciones ejecutivas ante diversas pruebas, por ejemplo de aprendizaje o memoria. En este sentido, se ha visto que los sujetos con psicopatía muestran alteraciones en el aprendizaje ante pruebas de *priming* afectivo (Blair y cols., 2006). Estas alteraciones podrían ser un endofenotipo asociado a la psicopatía.

#### **1.4.2 Polimorfismos genéticos y estudios de asociación**

El análisis de los polimorfismos genéticos que afectan un único nucleótido (*Single nucleotide polymorphism*, SNPs) se ha convertido en la herramienta fundamental para el estudio de los componentes genéticos de los rasgos normales y también patológicos. Una estrategia muy utilizada para investigar la implicación genética e identificar marcadores de rasgos de herencia compleja es el estudio de genes candidatos. La identificación de un gen candidato comienza con la asunción hipotética de su implicación en la biología de un proceso. Posteriormente se valora si las variantes polimórficas de ese gen influyen de manera diferencial en la expresión de un rasgo determinado.

En el aprendizaje en general se pueden distinguir genes candidatos implicados en los sistemas de neurotransmisores cuyas variaciones podrían estar implicadas en las diferencias individuales en el aprendizaje emocional. El gen que codifica el receptor dopaminérgico D2, el gen *DRD2*, que es una molécula clave en los fenómenos de la recompensa, procesamiento emocional y aprendizaje, ha sido uno de los más estudiados en rasgos relacionados con el cerebro. En el cromosoma 11q22-q23 el gen *DRD2* se localiza muy cerca de otro gen llamado *ANKK1* (*Ankirin repeat and kinase domain 1*) por lo que también *ANKK1* ha sido extensamente estudiado en rasgos normales y patológicos que tienen que ver con el cerebro (ver Figura 15).



**Figura 15. Mapa de los genes *ANKK1* y *DRD2*. Los exones están señalados en negro y numerados en la parte superior. La posición de los polimorfismos *TaqIA* y *C957T* está indicada.**

### 1.4.3 El gen *ANKK1*

El gen que codifica la proteína ANKK1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 y codifica una proteína de 765 aminoácidos que tendría actividad de serina treonina quinasa (Neville y cols., 2004), que realiza diversas funciones celulares, muchas de ellas en relación con la mediación de la respuesta de las células eucariotas a los estímulos externos (Hanks y Hunter, 1995). La expresión de varias isoformas de ANKK1 ha sido demostrada en el sistema nervioso central de humanos y de roedores (Hoenicka y cols., 2010). El interés por este gen se debe a su cercanía al gen *DRD2* considerado gen candidato de un amplio rango de trastornos psiquiátricos y endofenotipos relacionados con la dopamina.

#### 1.4.3.1 *TaqIA*: el polimorfismo de un nucleótido del gen *ANKK1*

El SNP de *ANKK1* *TaqIA* localizado en el exón 8 y muy cercano al gen contiguo *DRD2* (Ver Figura 16) consiste en la existencia alternativa de una citosina (C, variante o alelo A2) o de una timina (T, variante o alelo A1). Para el estudio genético utilizando este polimorfismo se han definido dos genotipos: el A1+ para los homocigotos para el alelo A1 y los heterocigotos A1/A2; y el genotipo A1- para los homocigotos A2. *TaqIA* es una variante genética funcional que provocaría el cambio del aminoácido glutámico en la posición 713 de la proteína ANKK1 por una lisina y al mismo tiempo se ha propuesto que este polimorfismo causaría cambios en los niveles de expresión del receptor dopaminérgico D2 codificado por *DRD2*.

##### 1.4.3.1.1 Trastornos asociados al polimorfismo *TaqIA* del gen *ANKK1*

El genotipo A1+ del polimorfismo *TaqIA* está asociado al desarrollo de alcoholismo (Blum y cols., 1990, 1991; Comings y cols., 1991; Parsian y cols., 1991; Noble y cols.,

1994; Hietala y cols., 1997; Neiswanger y cols., 1995; Kono y cols., 1997; Ishiguro y cols., 1998; Noble, 2003; Foley y cols., 2004), especialmente cuando éste se manifiesta junto a rasgos antisociales, como aquellos propios del Trastorno de Personalidad Antisocial (Ponce y cols., 2003) y psicopatía (Hoenicka y cols., 2006). Estos resultados han sugerido la existencia de factores genéticos comunes que influyen en la vulnerabilidad para la expresión comórbida de ambos trastornos, alcoholismo y psicopatía, y que están relacionados con una alteración subyacente de los mecanismos del aprendizaje. Este polimorfismo también se ha asociado a otros trastornos adictivos como poli-abuso de sustancias (Persico y cols., 1996), y adicción a la cocaína (Noble y cols., 1993), opioides (Lawford y cols., 2000; Pérez de Los Cobos y cols., 2007), a la meta-anfetamina (Chen y cols., 2004), y a la nicotina (Munafo y cols., 2004). Comings y cols., 1996; también reportaron una asociación entre el *TaqIA* y el juego patológico.

El genotipo A1+ también se considera un factor de riesgo para los trastornos de la conducta alimentaria (Noble y cols., 1994) y la obesidad (Stice y cols., 2008). Por ello, se viene considerando al polimorfismo *TaqIA* como un marcador genético relacionado con el llamado síndrome de déficit de la recompensa, una condición que es explicada por una hipofunción dopaminérgica, que causaría la aparición de conductas compulsivas (Blum y cols., 2008).

El polimorfismo *TaqIA* ha sido estudiado en numerosos desórdenes infantiles cuya fisiopatología se caracteriza por estar afectado el sistema dopaminérgico. La relación entre el *TaqIA* y el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) ha sido estudiada en muestras de niños y adolescentes. Comings y cols. (1991), encontraron que el alelo A1 era más prevalente en pacientes con TDAH que en controles. Estudios en población checa (Sery y cols., 2006) y rusa (Drtilkova y cols., 2008) con niños hiperactivos sostienen esta misma asociación positiva. Sin embargo, no se ha encontrado ningún tipo de asociación con el polimorfismo *TaqIA* en muestras americanas (Rowe y cols., 1999) ni taiwanesas (Huang y cols., 2003). El genotipo A1+ también ha manifestado tener una presencia significativamente mayor en pacientes con el Síndrome de Tourette en comparación con controles (Comings y cols., 1991). No obstante, otros estudios no han dado con estos mismos resultados (Nothen y cols., 1994, Gelernter y cols., 1994).

El polimorfismo *TaqIA* ha sido asociado a otras condiciones no psiquiátricas que presentan una disfunción dopaminérgica subyacente. Dos artículos postulan una no asociación entre el alelo A1 y la enfermedad de Parkinson (Comings y cols., 1991, Costa-Mallen y cols., 2000). Sin embargo, otros estudios si encuentran una asociación

significativa entre el alelo A1 del polimorfismo *TaqIA* y esta enfermedad (Oliveri y cols., 2000). Esta asociación era más pronunciada en pacientes con enfermedad de Parkinson confirmada y se volvía no significativa cuando los datos clínicos se clasificaban como Parkinson atípico (Grevle y cols., 2000).

#### **1.4.3.1.2 Endofenotipos relacionados al *TaqIA***

El polimorfismo *TaqIA* ha sido asociado a una serie de endofenotipos relacionados con el aprendizaje tales como: una elevada sensibilidad a la recompensa (Lee, 2007), a la capacidad de aprender de los errores (Klein y cols., 2007), a una elevada sensibilidad al feedback negativo en una tarea neuropsicológica (Althaus y cols., 2009) y al aprendizaje invertido (Jocham y cols., 2009). El alelo A1 de este polimorfismo también se ha asociado a características de personalidad como Búsqueda de novedad y Evitación del daño (Bermana y cols., 2002); y a la tendencia a experimentar ansiedad por estrés inducida y otros estados de afecto negativo (Berman y cols., 2003; London y cols., 2009). En un estudio de Ponce y cols., (2007), se obtuvieron datos parciales que indicaban que el SNP *TaqIA* podría estar implicado en el aprendizaje evaluativo. Estos autores encontraron que los individuos homocigotos para el alelo A2 del SNP *TaqIA* valoraban más negativamente la cara previamente asociada a un shock eléctrico (EC+) que la cara asociada a un tono neutro (EC-), mientras que los portadores del genotipo A1+ valoraban ambas de forma semejante. Sin embargo, cuando se ampliaron los datos a 56 participantes, la diferencia no alcanzó el nivel de significación ( $p = .10$ ). La diferencia en la valoración posterior en términos de desagrado-agrado entre las caras con expresión de alegría y de enfado era mayor en los A1+ que en los A1-, siendo esta diferencia significativa para la totalidad de los datos. Esto sugiere que los portadores del genotipo de riesgo A1+ podrían guiarse en menor medida que los A1- por el contenido afectivo de la cara, adquirido por la experiencia previa, y en mayor medida por un indicio externo como es la expresión.

En cuanto al funcionamiento del sistema dopaminérgico *per sé*, el polimorfismo *TaqIA* ha sido ampliamente estudiado demostrando que es un marcador de las variaciones funcionales del receptor D2. Los sujetos portadores del alelo A1 se caracterizan por una menor activación del sistema de recompensa mesocorticolímbico (Cohen y cols., 2005). Algunos endofenotipos psiquiátricos como el potencial de unión a los receptores D2 en el cerebro han sido asociados con el alelo A1 del polimorfismo *TaqIA* aunque posteriormente se ha propuesto que esta asociación se debe a su

cercanía al gen *DRD2* y sus variantes funcionales (Hirvonen y cols., 2004). El primer estudio de potencial de unión del receptor D2 y el polimorfismo *TaqIA* reveló que los sujetos con el genotipo A1+ mostraban una función dopaminérgica reducida cuando se les comparaba con sujetos homocigotos A2 (Noble y cols., 1991). Un estudio independiente en cerebros de una muestra sometida a autopsia descubrió una reducción del 30–40% en la densidad de los receptores dopaminérgicos D2 en el cuerpo estriado, alcanzando una significación estadística en el caudado ventral y en el putamen en individuos con el genotipo A1+ (Thompson y cols., 1997). Estudios en vivo empleando tomografía por emisión de positrones en sujetos finlandeses voluntarios sanos revelaron que el genotipo A1+ está relacionado con un bajo potencial de unión de los receptores de dopamina D2 lo que podría reflejar una reducción en la densidad del receptor (Pohjalainen y cols., 1998).

Otros rasgos dopaminérgicos que se asocian al *TaqIA* de *ANKK1* son:

(a) El ratio de las isoformas de los receptores dopaminérgicos D2 en el estriado. El alelo A1+ se asocia a una disminución de la expresión de la isoforma corta D2S (autoreceptor presináptico) respecto a la isoforma larga D2L (postsináptico) (Zhang y cols., 2007). Esto se debe a que el polimorfismo *TaqIA*, esta ligado a los polimorfismos rs2283265 y el rs1076560 del gen *DRD2* que regulan la ratio de los receptores D2. De forma específica, el alelo A1 está en desequilibrio de ligamiento con los alelos de rs2283265 y el rs1076560 asociados a la reducción de la expresión del autoreceptor, es decir una menor expresión de la isoforma de menor tamaño que se expresa en la neurona presináptica.

(b) La síntesis de dopamina en el estriado: En el año 2005, Laakso y cols. reportaron que el polimorfismo *TaqIA* estaba asociado a diferencias en la actividad estriatal de la enzima L-aminoácido aromático decarboxilasa, o también dopa decarboxilasa, (LAAD), la enzima final de la síntesis de la dopamina. Los autores plantean que la asociación entre el alelo A1 y un aumento de la actividad de este enzima podría deberse a una disminución de la función autoreceptora del D2 que aumentaría los niveles de síntesis de DA en el estriado. Por lo tanto en estos dos endofenotipos se evidencia la implicación del polimorfismo *TaqIA* de *ANKK1* en la síntesis del neurotransmisor dopamina y no en la densidad receptorial para D2 que se asocia con otras variaciones internas del gen *DRD2*.

#### **1.4.4 El gen *DRD2***

El gen *DRD2* que codifica el receptor dopaminérgico D2 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 (Grandy y cols., 1989). Este gen ha sido ampliamente estudiado en trastornos neurológicos y psiquiátricos en muestras de pacientes ya que el receptor D2 es una molécula clave en los mecanismos de aprendizaje y recompensa. También se ha estudiado su función en ratones con el gen deletado ("Null mice"). Estos ratones nulos para el gen *DRD2* manifiestan un retraso en el inicio del movimiento así como la ausencia de respuesta motora a psicoestimulantes (Palmer y cols., 2003; Holmes y cols., 2004). Como ya se ha mencionado, el gen *DRD2* se expresa tanto como receptor presináptico D2S en las neuronas dopaminérgicas o postsináptico D2L a lo largo del circuito mesocorticolímbico, incluido el córtex temporal, frontal y cingulado (Usiello y cols., 2000).

##### **1.4.4.1 C957T: Polimorfismo del gen del receptor dopaminérgico D2**

En el gen *DRD2* se han identificado SNPs en varias zonas, y con distinta repercusión funcional en los exones, intrones o incluso en la zona promotora. Un polimorfismo funcional en el exón 7 del gen *DRD2* que consiste en la existencia alternativa de una C o una T en la posición 957 del ARNm (C957T), está asociado a un bajo potencial de unión del receptor D2 (Laakso y cols., 2005). El C957T del *DRD2* no causa un cambio de aminoácido en la proteína del receptor D2 sino que causa un cambio en la conformación del ARNm lo que produce una disminución de su estabilidad y traducción, por lo que este polimorfismo se asocia a una disminución de la expresión del receptor D2 (Duan y cols., 2003). El SNP C957T también ha sido asociado a un aumento de la densidad de receptores D2 en diversas áreas del cerebro (Hirvonen 2009).

##### **1.4.4.1.1 Trastornos asociados al C957T**

El polimorfismo C957T está relacionado con diversos trastornos como el trastorno por Estrés Post Traumático (Voisey y cols., 2009), esquizofrenia (Hoenicka y cols., 2006, Lawford y cols., 2005) abuso de sustancias (Perkins y cols., 2008); y al Trastorno Antisocial de la personalidad en pacientes alcohólicos (Ponce y cols., 2008).

#### 1.4.4.1.2 Endofenotipos relacionados al C957T

El SNP C957T del gen *DRD2* ha sido asociado, en sujetos sanos voluntarios, al aprendizaje de recompensa (Frank y cols., 2007), al efecto del consumo de nicotina en la habilidad verbal en tareas de memoria de trabajo (Jacobsen, 2006; Xu, 2007), al rendimiento cognitivo (Rodríguez-Jimenez, 2006); y a una menor adaptación de la respuesta de conductancia de la piel al EC cuando la amenaza del estímulo incondicionado aversivo persiste y a un efecto de *priming* aversivo más marcado (Huertas y cols., 2010). Respecto de este último estudio, Huertas y cols. (2010) estudiaron el posible efecto de estos genes implicados en psicopatía en el condicionamiento de miedo y el *priming* aversivo en voluntarios sanos. Siguieron para ello un proceso de condicionamiento diferencial, apareando una cara con expresión neutra (EC+) con una descarga moderadamente aversiva y otra (EC-) con un tono neutro. Como respuesta condicionada (RC) registraron la respuesta de conductancia de la piel (SCR). Encontraron que los portadores de los genotipos CT/TT del SNP C957T del *DRD2* mostraban una disminución de la respuesta de conductancia electrodermal al EC+ a lo largo de los ensayos repetidos de condicionamiento, como cabía esperar. Sin embargo, los portadores del genotipo CC no mostraban esta disminución. Por el contrario su respuesta tendía a aumentar. Es decir, los portadores del genotipo de riesgo para la psicopatía no manifestaban la habituación esperada e incluso mostraban cierta sensibilización a la descarga. Lo cual podría indicar que son más sensibles al shock. Estos autores, además, encontraron que la rapidez de reconocimiento de la cara EC+ en presencia de otro estímulo aversivo era mayor en los portadores del genotipo CC del *DRD2* que en los portadores de los genotipos CT/TT, mostrando así un efecto mayor de *priming* aversivo. En el caso del polimorfismo *TaqI*-A del *ANKK1* no aparecieron diferencias significativas ni en la fase de adquisición ni en la de extinción. Tampoco en este caso aparecieron diferencias significativas por lo que respecta al SNP *TaqI*-A.

Concluyeron que el SNP C957T del gen *DRD2*, pero no el SNP *TaqI*-A del gen *ANKK1*, estaría asociado a una menor adaptación de la respuesta de conductancia de la piel al EC cuando la amenaza del estímulo incondicionado aversivo persiste y a un efecto de *priming* aversivo más marcado. De aquí, los autores sugirieron que las variaciones en el sistema dopaminérgico funcional determinadas por este el polimorfismo C957T podrían afectar a estructuras fundamentales relacionadas con el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos en sujetos portadores del genotipo C homocigoto.



#### **1.4.5 Interacción entre los polimorfismos *TaqIA* y *C957T***

Como ya se ha mencionado, el polimorfismo *TaqIA* es un marcador funcional del gen *ANKK1* donde causaría un cambio en la secuencia de aminoácidos de esta proteína y también del gen *DRD2* por estar en desequilibrio de ligamiento con varios polimorfismos de este gen entre ellos, el rs2283265 y rs1076560 que determinan la ratio entre los receptores D2 largos (postsináptico) y cortos (presináptico) (Zhang y cols., 2007). Así pues un polimorfismo funcional en el gen *ANKK1* afecta la expresión del producto del gen contiguo *DRD2*, de hecho *TaqIA* de *ANKK1* se ha implicado en rasgos que tienen relación con la síntesis de dopamina mientras que *C957T* de *DRD2* con diferencias en la expresión del receptor D2, lo que indica que ambos genes están implicados en el funcionamiento del sistema dopaminérgico y que se podrían establecer relaciones incluso entre las proteínas codificadas por ellos.

El estudio simultáneo de *TaqIA* y *C957T* en una muestra de alcohólicos españoles reveló que *ANKK1* y *DRD2* contribuyen de una forma epistática a la expresión de rasgos antisociales en pacientes alcohólicos (Ponce y cols., 2008). Los genotipos CC del gen *DRD2* y A1+ del gen *ANKK1* estaban sobrerrepresentados en los pacientes alcohólicos con trastorno disocial de la personalidad, pero no en el resto de los pacientes alcohólicos. Ahora bien, el trastorno disocial de la personalidad era más frecuente únicamente en los portadores de ambos genotipos de riesgo y no en los portadores de solo uno de ellos. Los datos indicaron también que los portadores de ambos genotipos de riesgo puntuaban más alto en la lista PCL-R de Hare.

Queda abierto seguir estudiando si estas variantes genéticas asociadas rasgos psicopáticos en alcohólicos están asociadas a endofenotipos relacionados la psicopatía en población control sana y como las alteraciones en el aprendizaje o en la valoración de estímulos afectivos presentes en los psicópatas se relacionan con estas variables genéticas.

### **1.5 FENOMENOS RELACIONADOS CON EL APRENDIZAJE EMOCIONAL**

#### **1.5.1 Reconocimiento de expresiones emocionales**

##### **1.5.1.1 Caracterización**

El reconocimiento de las expresiones emocionales de los demás, es una tarea que tiene una gran relevancia social. Las expresiones emocionales comunican el estado emocional y permiten predecir las conductas de las personas que las muestran. Activan

respuestas tanto de aproximación como de evitación en el sujeto que las percibe (Seidel y cols., 2010).

Charles Darwin, en su clásico estudio de 1872 *The Expression of Emotion in Man and Animals*, planteó que la expresión de las emociones primarias (tales como alegría tristeza, miedo o ira) responde a un conjunto de mecanismos biológicos de origen genético, que han evolucionado para favorecer la supervivencia del individuo y de la especie. Diferentes autores han propuesto después un número diferente de emociones primarias. Griffiths (1990) afirma que la mayor parte de las características de las emociones primarias indican un diseño determinado evolutivamente. La emoción es generalmente involuntaria, suele ser intrusiva; ocasiona cambios rápidos y coordinados en el sistema músculo-esquelético, en la expresión facial, en la vocalización y en el sistema nervioso autónomo. En gran medida son innatas o, al menos, "preprogramadas" para aparecer en determinadas circunstancias (Seligman, 1971). Este autor argumenta que la respuesta emocional a los estímulos (también llamados por él y previamente por Ekman, en 1971, "programas afectivos"), que conllevaría la correspondiente expresión facial, serían "respuestas adaptativas a sucesos que son ecológicamente significativos para el organismo". El carácter automático e involuntario de estas respuestas haría que tengan un alto valor informativo acerca del estado emocional del individuo en la comunicación social (Nesse, 1990).

A su vez, la respuesta empática del observador determinaría que aparezca en éste un estado emocional que podría funcionar como reforzador positivo o negativo respecto a la conducta que ha dado lugar a la aparición de una determinada expresión emocional en el otro. Cuando un individuo realiza una conducta que es dañina para otro, por ejemplo, provocaría en este último un sentimiento de tristeza o miedo que daría lugar a la correspondiente expresión emocional. Esta expresión emocional provocaría, a su vez, de forma empática una emoción negativa en el agente dispensador del daño (culpa), que funcionará como castigo respecto a la conducta que ha ocasionado el daño al otro (Hare y Neumann, 2009).

La empatía es un constructo que ha sido habitualmente separado en dos subtipos: cognitiva y emocional (Decety y Lamm, 2006). La empatía cognitiva se refiere a la comprensión de los pensamientos, sentimientos y acciones de las otras personas. Reconocer con precisión las expresiones faciales emocionales es el paso inicial para poder dar una respuesta empática. La empatía emocional supone el sentir la emoción que la otra persona está experimentando (Besel y Yuille, 2010). Estas

dimensiones son consideradas independientes; por ejemplo, una empatía emocional deficitaria puede coexistir con una elevada empatía cognitiva (Baron-Cohen y Wheelwright, 2004; Blair, 2005). Esta independencia interdimensional podría reflejarse en la evaluación de expresiones emocionales.

La habilidad para inferir con precisión los estados mentales de los demás mediante el empleo de claves externas, como lo son las expresiones faciales emocionales, es esencial para regular nuestra conducta en el contexto social (Domes y cols., 2009). Por ello, el reconocimiento de expresiones emocionales podría considerarse como la piedra angular para un correcto funcionamiento social. La capacidad para reconocer el estado interno de los demás a través de las claves externas permitiría la empatía, la confianza y la conducta prosocial (Marsh y cols., 2007).

#### **1.5.1.2 Estudios de neuroimagen**

Tomados en conjunto, los modelos que se han intentado demostrar las bases neurales de la percepción de caras (Adolphs, 2002; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2002; Posamentier & Abdi, 2003), han postulado a la ínsula y la amígdala como las dos últimas regiones implicadas específicamente en el procesamiento de las claves emocionales de los estímulos faciales (Adolphs, 2002). Numerosos estudios han propuesto la amígdala como centro clave en el correcto reconocimiento de emociones (Adolphs y Spezio, 2006).

Pacientes con lesiones en el complejo amigdalino manifiestan un reconocimiento deteriorado de las expresiones emocionales negativas, sobretudo del miedo (Adolphs, 2007; Adolphs y cols., 1999, 2005, 2006; Adolphs y Tranel, 2003; Fitzgerald y cols., 2006; Phan, Wager, Taylor, y Liberzon, 2004; Papps y cols., 2003). Por lo tanto, el reconocimiento del miedo recae mayoritariamente en la amígdala (Adolphs, 2006; Murphy y cols., 2003). Estudios en neuroimagen encuentran mayores aumentos en la activación de la amígdala ante expresiones de miedo que ante otras expresiones (Murphy y cols., 2003).

La detección de disgusto recae en la ínsula y en los ganglios basales (Adolphs, 2002; Phillips y cols., 2004; Murphy y cols., 2003).

### **1.5.1.3 Relación con diversos trastornos psicopatológicos**

Se ha visto que el reconocimiento de expresiones emocionales está deteriorado en diversos trastornos, como esquizofrenia (Kohler y cols., 2003), trastornos del espectro autista (Bolte y Poustka, 2003), depresión (Leppanen, 2006), trastornos de ansiedad (Montagne y cols., 2006; Simonian, Beidel, Turner, Berkes, y Long, 2001) trastorno antisocial de la personalidad y psicopatía (Blair, Colledge, Murray, y Mitchell, 2001); así como trastornos neurodegenerativos, como Alzheimer y Parkinson (Kohler y cols., 2005; Sprengelmeyer y cols., 2003). Esto sugiere que el déficit en el reconocimiento de expresiones emocionales se debe a varias causas y no a una alteración específica de un trastorno o aspecto psicopatológico.

#### **a) Reconocimiento de expresiones emocionales y Trastorno Borderline**

Un elevado número de estudios conductuales han revelado un patrón de alteraciones en el reconocimiento de expresiones emocionales asociadas al trastorno borderline de la personalidad (TBP): como una leve incapacidad en el reconocimiento básico de expresiones emocionales, sesgos negativos o tendencia a percibir ira; y una elevada sensibilidad a la detención de emociones negativas. Domes y cols. (2009), proponen que la hiperreactividad emocional interfiere en los procesos cognitivos que están implicados en el reconocimiento de expresiones emocionales.

Por una parte, se ha postulado que el Trastorno Borderline de la Personalidad manifiesta una elevada sensibilidad a las expresiones faciales emocionales de los demás, lo que les lleva a tener un bajo umbral y una elevada precisión en la detección de las expresiones emocionales (Domes y cols., 2009).

Por otra parte, Levine y cols., en 1997, encontraron que los pacientes con TBP eran menos precisos en el reconocimiento de expresiones emocionales, en concreto cuando se trataba de reconocer la ira, el enfado y el miedo. Este resultado fue posteriormente replicado por Bland y cols. (2004), quienes además encontraron que los sujetos con TBP manifestaban dificultades a la hora de reconocer la expresión de tristeza.

Wagner y Linehan (1999) pidieron a sujetos con TBP que describiesen verbalmente el estado emocional de personas presentadas en fotos. Encontraron una tendencia a sobre-etiquetar las caras como de miedo, sobretodo si su expresión era de carácter neutral, es decir, que presentan una tendencia a interpretar las caras ambiguas de una formas más negativa. Este sesgo negativo en el reconocimiento y evaluación de los demás también fue obtenido por Arntz y Veen, en 2001; y por

Domes y cols., 2008, quienes encontraron una tendencia a la percepción de ira en los demás, en pacientes con TBP. Esto refleja la tendencia de estos sujetos a anticiparse al rechazo y a las amenazas sociales, ya que ven al mundo y a los demás como peligrosos, ante los cuales se ven como impotentes e inaceptables (Pretzer y cols., 1990).

### **b) Reconocimiento de expresiones emocionales y Psicopatía**

Marsh y Blair, 2008, encontraron que los sujetos con trastorno antisocial de la personalidad (TAP) manifestaban alteraciones en la identificación de las expresiones de miedo, sorpresa y tristeza. El déficit en el reconocimiento del miedo fue significativamente superior al déficit en el reconocimiento de las otras expresiones. Esto sugiere que la conducta antisocial podría estar asociada a déficits en los mecanismos neurocognitivos que subyacen el procesamiento de las expresiones de miedo.

Eisenbarth y cols. (2008), estudiaron el reconocimiento de expresiones emocionales en mujeres psicópatas y encontraron que estas eran menos precisas a la hora de reconocer todas las expresiones emocionales menos la de felicidad. Además, el grupo de mujeres psicópatas mostraba una tendencia a categorizar las expresiones de tristeza, ira y sorpresa como felicidad.

Blair y Coles, en el año 2000, evaluaron 55 niños con edades comprendidas entre los 11 y los 14 años mediante una prueba de reconocimiento de expresiones emocionales y un cuestionario de detección de rasgos de psicopatía (*Psychopathy Screening Device*, PSD), y encontró que la habilidad para reconocer las expresiones de tristeza y miedo (pero no la de felicidad, ira, enfado o sorpresa) estaba inversamente relacionada con los niveles de alteración afectiva-interpersonal y problemas de conducta e impulsividad, medidas con la escala de psicopatía PSD.

Carr y Lutjeimer, 2005, estudiaron una muestra de jóvenes delincuentes que se encontraban en libertad condicional, mediante una prueba de reconocimiento de expresiones emocionales de caras adultas, infantiles y de dibujos animados. También se les aplicó un cuestionario sobre empatía y se les recogió un muestreo de actos vandálicos. Encontraron una relación positiva entre la habilidad para reconocer las expresiones de ira en caras adultas y el número de actos delictivos (robo, violencia física y vandalismo). Encontraron una relación inversa entre la habilidad para reconocer expresiones faciales en caras de niños y número de actos de violencia física, sobretudo para la expresión de miedo. Encontraron relación directa entre la habilidad

para reconocer la expresión de miedo en caras de niños y la habilidad para empatizar con las experiencias emocionales de los demás.

Marsh y cols. (2007), afirmaron que la tendencia a embarcarse en conductas de carácter prosocial estaba asociada a la habilidad de interpretar correctamente el miedo en las expresiones faciales.

### **1.5.2 El *Priming* afectivo**

#### **1.5.2.1 Qué es el *Priming***

La palabra *Priming* es un neologismo que en inglés significa “preparación”. Hace referencia a aquellas situaciones en las que el procesamiento previo de una información sesga el procesamiento de una información subsiguiente, relacionada con la primera, facilitándolo o interfiriéndolo.

Hablamos de *priming* semántico, cuando entre los ítems hay una relación entre sus significados o sentido léxico (ejemplo: sumar- restar Vs sumar - cielo); y *priming* afectivo, cuando hay un componente emocional que los relaciona o los distingue (amar – querer Vs amar - odiar).

#### **1.5.2.2 *Priming* afectivo**

El paradigma de *priming* afectivo fue ideado por Fazio, Sanbonmatsu, Powell y Kardes en 1986 (Fazio y cols., 1986). Estos autores concluyeron que, de la misma manera que existe un efecto de *priming* entre dos conceptos de la memoria semántica, podría existir un efecto de *priming* semejante para las actitudes y que, en consecuencia, si se presenta un estímulo que genera una actitud determinada este podría activar la representación de cualquier otro estímulo cuya actitud tenga una valencia idéntica o muy similar (Frings y Wentura, 2006).

En una prueba típica de *priming* afectivo, el sujeto tiene que clasificar un estímulo “*target*” (estímulo diana o tarea) como positivo o negativo. Cada *target* viene precedido por otro estímulo “*prime*”. La idea central que subyace al *priming* afectivo es que la clasificación que el sujeto efectúe del estímulo *target* (por ejemplo, una palabra o una imagen) como positivo o negativo se verá facilitada o interferida en función de la valencia del estímulo *prime* (por ejemplo, otra palabra u otra imagen). La facilitación o la interferencia se reflejaría en el tiempo que el sujeto necesita para clasificar la valencia del *target*. Por ejemplo, la clasificación de la palabra “amor” es más rápida y precisa cuando viene precedida de la palabra “sonrisa” que cuando viene precedida de

la palabra “mugre”. Es decir, el tiempo requerido para evaluar un *target* como positivo o negativo es significativamente más corto cuando viene precedido de un *prime* de su misma valencia (son afectivamente congruentes) que cuando viene precedido de un *target* de valencia opuesta (son afectivamente incongruentes) (Zhang y cols., 2006).

Los efectos del *priming* afectivo han sido demostrados con una amplia variedad de estímulos, como palabras (Fazio y cols., 1986), imágenes (Spruyt y cols., 2002) y olores (Hermans, Baeyens y Eelen, 1998). Se han comprobado incluso cuando una tarea secundaria reduce los recursos de procesamiento destinados a esa tarea de *priming* (Hermans, Crombez y Eelen, 2000). Se han hallado también cuando los *primes* son presentados de forma subliminal (Draine y Greenwald, 1998; Hermans, Spruyt, De Houwer y Eelen, 2003), aunque estos últimos hallazgos están sometidos a discusión (Andrews et al. 2011).

### **1.5.2.3 Parámetros empleados en la evaluación del *priming***

#### *SOA (stimulus onset asynchrony)*

*SOA* es el intervalo temporal que abarca desde el inicio del *prime* hasta el inicio del *target* (Hermans y cols., 2001).

#### *Valencia*

Se refiere al afecto positivo/negativo que sugiere dicha emoción. Las emociones, por tanto, se pueden clasificar en función de su valencia, lo que se refiere a que se encuentren en un punto u otro de la dimensión positivo-negativo del afecto (Atkins y Reuter-Lorenz, 2008).

#### *Arousal* o nivel de activación.

Se trata de la dimensión relacionada con la magnitud o intensidad de la emoción experimentada (Atkins y Reuter-Lorenz, 2008). Muchos modelos teóricos actuales asumen que no solo la valencia sino también el nivel de activación, es decir el *arousal*, juegan un papel importante en el procesamiento afectivo (Lang, Bradley y Cuthbert, 1998). Algunos estudios sugieren, incluso, que el *arousal* podría ser más relevante que la valencia en algunas fases del procesamiento emocional (Dillon y cols., 2006; Olofsson y cols., 2007; Rozenkrants y cols., 2008). Según Hinojosa y cols. (2009), el *arousal* y la valencia influirían sobre el *priming* afectivo de distintas formas. El *arousal* modularía los mecanismos atencionales y mnésicos que operan en un nivel postsemántico, mientras que los efectos de la valencia se mostrarían a un nivel semántico de difusión de la activación.

#### 1.5.2.4 Estudios de neuroimagen

Estudios que han empleado neuroimagen han encontrado que las principales regiones implicadas en el *priming* afectivo eran el giro fusiforme, la amígdala y la CPF (Luo y cols., 2004; Wright y cols., 2001).

En una investigación en la que emplearon resonancia magnética funcional durante una tarea de *priming* verbal afectivo se vio una asociación entre la presentación de pares de palabras negativas y un aumento de la actividad de la amígdala, en comparación con la aparición de los pares neutros y positivos (Gilbert, 2004). Posteriormente, Garolera y cols. (2007), con el empleo de magnetoencefalografía, confirmaron estos resultados, apoyando la hipótesis de la activación electrofisiológica diferencial de la amígdala durante el procesamiento de palabras emocionales positivas y negativas. Además, estos autores encontraron una activación predominantemente izquierda de la amígdala, lo cual podría ser debido, en base a las investigaciones realizadas por Phelps y cols. (2001), a la naturaleza verbal del estímulo presentado; y postularon que la amígdala izquierda podría estar encargada del mantenimiento de la vigilancia de los estímulos negativos. Morris y cols., (1999), por su parte, mediante un estudio de neuroimagen, observaron una activación de la amígdala derecha durante el procesamiento de información subliminal, mientras que encontraron una activación de la amígdala izquierda durante el procesamiento de estímulos emocionales tanto subliminales como explícitos. Estas observaciones son consistentes con los resultados obtenidos en los estudios de neuroimagen realizados por Phillips y cols. (2001) y Williams y cols. (2004<sup>b</sup>) en las que se encontraba que la actividad de la amígdala izquierda tendía a persistir y a atenuarse más lentamente que la de la amígdala derecha. Con todo esto se concluyó que la rápida reacción de la amígdala, dentro del contexto de un circuito indirecto en el que están implicadas regiones corticales, está probablemente relacionada con la facilitación de la respuesta que se produce en el *priming* (Garolera y cols., 2007). De hecho, durante el procesamiento semántico de palabras escritas, se produce un flujo de activación desde el cortex occipital hacia el temporal, parietal y frontal en los primeros 185 ms (Dale y cols., 2000). Por ello, es posible que la respuesta al target podría ser más rápidamente activada en las diferentes áreas cerebrales implicadas en el procesamiento emocional como resultado de la presentación previa del prime (Garolera y cols., 2007).



### **1.5.2.5 Relación con diversos trastornos psicopatológicos**

#### **a) *Priming* Afectivo y Psicopatía**

Blair y cols. (2006), compararon por primera vez el efecto de *priming* afectivo y semántico entre sujetos diagnosticados de psicopatía y sujetos controles, y encontraron que los niveles de *priming* semántico eran semejantes entre los dos grupos; mientras que los sujetos con psicopatía manifestaban un reducido *priming* afectivo en relación con los controles. Esto es, que no manifestaron una facilitación (ventaja o disminución en el TR) o interferencia (aumento del TR) significativa en los ensayos afectivamente congruentes o incongruentes, respectivamente.

#### **b) *Priming* Afectivo y otros trastornos**

En un estudio en el que se pretendía examinar la asociación entre rasgos esquizotípicos y el procesamiento de información emocional (Kerns, 2005), se obtuvo que los sujetos con rasgos positivos de esquizotipia manifestaron una ausencia de *priming* afectivo y un aumento de errores incongruentes, lo cual podría ser un reflejo de su dificultad para identificar emociones con claridad.

También se ha visto afectado el paradigma del *priming* afectivo, en pacientes con demencia tipo Alzheimer (Padovan y cols., 2002); y en sujetos que manifiestan rasgos de ansiedad (Maier y cols., 2003).

### **1.5.3 Evaluación de imágenes con carga afectiva negativa**

#### **1.5.3.1 Caracterización**

Para desarrollar un comportamiento adaptativo, nuestro cerebro ha tenido que formar asociaciones aprendidas entre las claves sensoriales del entorno y su correspondiente significado emocional (Steven R. Laviolette, 2007). La mayor parte de las sensaciones que experimentamos no son intencionales, ni controlables, ni requieren ningún tipo de esfuerzo; simplemente son experimentadas (Kron y cols., 2010). La evaluación del medio es, por lo tanto, en parte automática e inconsciente (Rosen y Levenson, 2009).

Aunque algunas de las sensaciones de agrado o desagrado tienen carácter innato, otras muchas son producto de la experiencia. El aprendizaje emocional jugará, como hemos visto, un papel fundamental en este sentido. Puesto que los humanos compartimos un medio y una cultura en gran medida comunes, cabe esperar que nuestras sensaciones ante los estímulos del medio sean en gran medida comunes.

Sin embargo, nuestra valoración del entorno mostrará también diferencias dependientes no solo de la experiencia individual sino de variaciones genéticas. Nuestras características genéticas pueden afectar, por ejemplo, a la intensidad de nuestras emociones ante determinados estímulos o a la facilidad con que adquirimos sensaciones de agrado o desagrado a las circunstancias de nuestro entorno.

Uno de los conjuntos de imágenes emocionales más frecuentemente utilizado en la investigación de las emociones es el *International Affective Pictures System* (IAPS). Se han empleado las imágenes del IAPS, por ejemplo, para inducir estados emocionales en sujetos experimentales en numerosos estudios que intentan explicar el procesamiento emocional (Britton y cols., 2006). Se trata de un conjunto estandarizado de imágenes categorizadas en función de su valencia (agradable/desagradable) y su activación o *arousal* (Lang y cols., 2005). La evidencia empírica disponible indica que los juicios afectivos sobre las imágenes del IAPS son fiables y estables, y que muestran un patrón muy semejante en individuos de diferentes nacionalidades (Moltó y cols., 1999).

### **1.5.3.2 Estudios de neuroimagen**

En un metanálisis desarrollado por Fusar-Poli y cols. (2009), en el que se incluyeron los datos de 105 artículos que empleaban resonancia magnética funcional (RMf) para la delimitación de las regiones cerebrales implicadas en la percepción de imágenes, se concluyó que el procesamiento de estas imágenes estaba asociado a un aumento de la activación de zonas prefrontales, temporoparietales, visuales y límbicas, así como de la activación del putamen y del cerebelo.

Britton y cols., 2006, compararon las regiones cerebrales activadas durante la visualización de imágenes de escenas del IAPS y encontraron que éstas activaban regiones similares, incluida la amígdala, el hipocampo posterior, córtex prefrontal ventromedial y el córtex visual.

Viinikainen y cols. (2010), emplearon Resonancia Magnética Funcional (RMf) para revelar las áreas cerebrales que se activaban mientras sujetos sanos visualizaban imágenes del IAPS. En concreto, se mostraban las regiones cerebrales donde se manifestaba la valencia y el arousal dependiente de los niveles de oxígeno en sangre. Se encontró que la visualización de las imágenes valoradas por los sujetos como altamente displacenteras o desagradables correlacionaba con los niveles de oxígeno en sangre en el córtex anterior cingulado (CCA), mientras que la visualización de

imágenes muy agradables correlacionaba con los niveles de oxígeno en sangre en la sustancia innominata derecha.

Coelho y cols., 2010; de acuerdo con los modelos motivacionales de la emoción, que la consideran como una preparación para la acción; mediante el empleo de estimulación magnética transcraneal focal observaron un aumento de la excitación corticomotora (en forma de aumento de potenciales evocados) en sujetos sanos mientras observaban imágenes de contenido negativo, en comparación con la activación producida cuando las imágenes eran neutras o positivas.

Sakaki y cols., 2011; encontraron una activación del CPFm cuando se visualizaban imágenes emocionales con contenido social, y un aumento en las conexiones entre esta región y la amígdala que cuando el contenido era referente a supervivencia o necesidades biológicas.

En un estudio con tomografía por emisión de positrones en veteranos de Vietnam con Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) se les presentó a los sujetos imágenes con contenido afectivo negativo, neutro e imágenes en blanco. Se les comparó con veteranos de Vietnam sin TEPT y con controles sanos. Se vió cómo los tres grupos activaban la zona dorsal del córtex prefrontal medial (CPFM) ante las imágenes en general. Los veteranos sin TEPT mostraron una activación de la amígdala derecha ante las imágenes con contenido afectivo negativo. Los controles sanos mostraron una activación en la región ventral del CPFM durante la visualización de las imágenes negativas, mientras que los veteranos de Vietnam sin TEPT y con TEPT mostraron ante estas mismas imágenes una no activación e incluso una desactivación de esas regiones, respectivamente (Phan y cols., 2006). Los autores concluyeron que las alteraciones en la respuesta neural de la amígdala y en el CPFM ventral de los veteranos de guerra con TEPT ante imágenes negativas de contenido no relacionado con la situación traumática son un reflejo de los cambios específicos que se producen en estos sujetos. Además postularon que la activación de la amígdala y la no desactivación del CPFM ventral ante las imágenes negativas manifestada por los veteranos sin TEPT es un reflejo de cambios compensatorios que se producen en sujetos expuestos a una situación potencialmente traumática que no han desarrollado TEPT (Phan y cols., 2006).

### **1.5.3.3 Relación con diversos trastornos psicopatológicos**

En otro estudio en el que se comparaban veteranos de la guerra de Vietnam con y sin TEPT se emplearon fotografías con escenas de la guerra de Vietnam e imágenes del *International Affective Picture System* (IAPS). Los sujetos tenían que tasar la respuesta emocional que experimentaban ante la visión de dichas imágenes. Los análisis revelaron que los sujetos con TEPT respondían con una mayor emocionalidad negativa (valoraciones de elevado arousal y valencia baja) que aquellos sin el trastorno y que este efecto se veía modificado por el grado en que la imagen se refería a la situación traumática (cuanto más se asemejaba, más negativa era la valoración dada). Los patrones de respuesta ante imágenes placenteras eran similares entre los dos grupos. Estos autores cuestionan la sensibilidad del protocolo de valoración del IAPS en la medición del entumecimiento emocional asociado al TEPT (Wolf, Miller y McKinney, 2009).

Marissen y cols. (2010), midieron la respuesta electrofisiológica de pacientes con Trastorno Borderline de la Personalidad (TBP) ante imágenes de contenido afectivo negativo mediante el empleo de potenciales evocados. Se emplearon imágenes del IAPS y se compararon con controles sanos. Posteriormente los pacientes tuvieron que hacer una tarea de evaluación de las imágenes y valorar subjetivamente su contenido. Los pacientes con TBP manifestaron una mayor tasa de latencia de potenciales evocados ante imágenes desagradables, en comparación con los controles. Sin embargo, las valoraciones de los dos grupos no manifestaron diferencias significativas. Estos autores concluyeron que el aumento de la reactividad emocional cortical ante la visualización de imágenes aversivas indica un procesamiento más elaborado de la información displacentera en sujetos con TBP.

Tempesta y cols., (2010) estudiaron el efecto de la privación del sueño en la valoración emocional de imágenes del IAPS y no encontraron diferencias significativas entre la valoración de imágenes positivas y negativas al comparar los dos grupos de sujetos (con y sin privación total de sueño). Sin embargo, las imágenes neutras fueron valoradas por los sujetos con privación de sueño como más negativas en comparación con los sujetos no privados, y esta valoración tendente hacia la negatividad no se debía al incremento del humor negativo desencadenado por el no dormir. Estos resultados confirman que el sueño está implicado en la regulación emocional de la evaluación de los estímulos del medio.

En un estudio con niños diagnosticados de Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) con y sin Trastorno de conducta comórbido, se observó que los

niños diagnosticados de Trastorno de conducta con y sin TDAH mientras visualizaban imágenes manifestaban una respuesta psicofisiológica disminuida. Se concluyó que la hiporresponsabilidad o el déficit en la elicitación de respuestas autonómicas ante los estímulos podría convertirse en un indicador de un posible Trastorno antisocial en la edad adulta (Herpetz y cols., 2005).

Con respecto al Trastorno de Ansiedad Generalizada, Shah y cols., 2011; encontraron una hiper-activación de la respuesta de la amígdala e ínsula en los pacientes diagnosticados ante la visualización de imágenes de contenido emocional negativo, respecto de las neutras y de los sujetos controles.

#### **1.5.4 El aprendizaje evaluativo**

Se podría definir el aprendizaje evaluativo como un cambio en el valor hedónico (valencia) de un estímulo, debido a la asociación de dicho estímulo con otro de carácter positivo o negativo (Hoffman y cols., 2010). Aunque algunos de nuestros agrados y desagradados tendrían carácter innato (Poulton y Menzies, 2002), muchos otros serían producto de la experiencia. Mediante el aprendizaje evaluativo, iríamos adquiriendo a lo largo de nuestra vida preferencias, que posteriormente influirían en nuestro procesamiento cognitivo, en nuestras respuestas emocionales y en nuestra conducta.

Las primeras investigaciones que demuestran los efectos del AE datan de hace más de 50 años (Razran, 1954; Staats y Staats, 1957). Por ejemplo, Staats y Staats emparejaron palabras sin sentido con otras positivas o negativas, y encontraron que adquirirían la misma valencia afectiva que las palabras con las cuales habían sido asociadas.

Fueron, sin embargo, Archie Levey e Irene Martin (1994), quienes hicieron un planteamiento más sistemático de este tema. Consideraron el aprendizaje evaluativo como una forma de condicionamiento pavloviano, consistente en un cambio en la respuesta al estímulo condicionado (EC) como consecuencia de haber sido asociado al estímulo incondicionado (EI).

Aunque en el planteamiento inicial de Pavlov la respuesta condicionada (RC) era una respuesta fisiológica observable, el modelo del condicionamiento se fue extendiendo después a casi cualquier tipo de respuesta. De acuerdo con esta concepción, en el aprendizaje evaluativo, el estímulo neutro equivaldría al EC del condicionamiento clásico y el estímulo afectivo equivaldría al EI (De Houwer, Thomas y

Baeyens, 2001). La RC consistiría en un cambio en la respuesta evaluativa ante el EC, esto es, un cambio en el nivel de agrado o desagrado (tono hedónico) del EC (De Houwer, 2007). Se trataría de una respuesta que no necesitaría mediación consciente, básica, vaga, inescapable, rápida, global y difícil de verbalizar (Zajonc, 1980). No sería propiamente una respuesta emocional, con sus correlatos fisiológicos observables.

El procedimiento experimental que tradicionalmente se ha seguido en los estudios de aprendizaje evaluativo consiste en presentar a los participantes una serie de imágenes que deben valorar en una escala que va de -100 (desagradable) a +100 (agradable). Algunas de esas imágenes valoradas como neutras se emparejan después con otras valoradas como intensamente desagradables o agradables. En ocasiones, se emparejan también algunas con otras imágenes neutras. Finalmente se le pide a los participantes que valoren de nuevo las imágenes neutras que han sido emparejadas con las agradables, las que han sido emparejadas con las desagradables y las que han sido emparejadas con las neutras. El resultado suele ser que las emparejadas con las agradables tienden a ser valoradas como más agradables, las emparejadas con las desagradables tienden a ser valoradas como más desagradables y las emparejadas con las neutras tienden a ser valoradas como ligeramente más agradables (en virtud del efecto de mera exposición). El resultado se mantendría aunque se enmascare el objetivo del experimento, de manera que el participante desconozca el resultado esperable.

Varios estudios han demostrado que este resultado es generalizable a diferentes tipos de estímulos pertenecientes a distintas modalidades sensoriales (De Houwer y cols., 2001; Hermans, Vansteenwegen, Crombez, Baeyens, y Eelen, 2002). Por ejemplo, se ha encontrado el efecto utilizando como EIs olores, sabores y sonidos (Baeyens y De Houwer, 1995).

Existe controversia entre numerosos investigadores en cuanto a la necesidad de conciencia de contingencia de las asociaciones (Ruys y Stapel, 2009). Numerosos autores afirman que el AE se produce incluso cuando no hay una conciencia de la contingencia de los estímulos y que la conciencia de ausencia de contingencia no produce extinción (Baeyens y De Houwer, 1995; Martin y Levey, 1994; Walther y Nagengast, 2006). Otros autores, sin embargo, afirman que el AE solo ocurre si los participantes son conscientes de la contingencia entre el EC-EI (Pleyers, Corneille, Luminet, y Yzerbyt, 2007; Stahl, Unkelbach, y Corneille, 2009). En un meta-análisis, Hofman y cols., 2010; concluyeron que la conciencia de la contingencia también es

importante en el AE, aunque en ocasiones podría producirse AE en ausencia de este tipo de conciencia.

Con respecto a la extinción, varios estudios han encontrado que la magnitud del aprendizaje evaluativo (AE) no disminuye con la presentación del EC sólo, tras haber sido emparejado al EI (Baeyens, Crombez, Van den Bergh, y Eelen, 1988; Díaz, Ruiz, y Baeyens, 2005). El AE solo podría ser anulado mediante contracondicionamiento. Otros estudios, no obstante, han encontrado que los EECC presentados sólo, reducen significativamente los efectos del AE (Lipp, Oughton, & LeLievre, 2003). En resumidas cuentas, según Hofman y cols (2010) aún no está claro si el AE posee variantes que lo diferencian de otras formas de aprendizaje pavloviano.

Se podría considerar que el AE interviene en muchos trastornos de ansiedad, incluido el trastorno obsesivo compulsivo y las fobias (Power y Dalglish, 1997; Rachman, 1990). Podría participar, por ejemplo, en su irracionalidad: el paciente podría mantener la sensación de desagrado a pesar de ser consciente de que la situación o el estímulo fóbico no predicen un daño (Seligman, 1971). Eso haría que las técnicas más netamente cognitivas deban ser complementadas, en ocasiones, por otras como la desensibilización.

La investigación en el AE ha sido aplicada a numerosas áreas. En las que se incluye: la psicología del aprendizaje (Martin y Levey, 1978), la psicología social (Olson y Fazio, 2001; Walther, 2002), ciencia del consumo (Allen y Janiszewski, 1989; Stuart, Shimp, y Engle, 1987), investigación sobre las emociones (Mallan y Lipp, 2007; Niedenthal, 1990), neurociencia (Coppens y cols., 2006; Everhart y Demaree, 2003), investigación nutricional (Bernstein y Webster, 1980); y psicología clínica (Olatunji, Lohr, Sawchuk, y Westendorf, 2005).

El AE sería muy importante en las situaciones sociales, donde las claves interpersonales como las expresiones emocionales guían a los sujetos en la comprensión de los demás así como en el desarrollo de conductas socialmente adaptadas a su entorno de forma casi "intuitiva" (Marsh y cols., 2007; Fox, 2009). Así pues, el aprendizaje evaluativo juega un papel fundamental en la formación de actitudes.

## **Experimento 1**



## 2.1 OBJETIVOS

El objetivo de esta investigación es explorar la posible asociación de los SNPs *Taq1-A* del gen *ANKK1* y C957T del gen *DRD2* con los siguientes fenómenos relacionados con el aprendizaje emocional: (a) reconocimiento de expresiones emocionales, (b) priming aversivo y (c) valoración de imágenes con carga afectiva. Todos estos fenómenos, como hemos visto, pueden verse afectados en diferentes trastornos. Se pretende estudiar si alguno de estos fenómenos podría ser un endofenotipo asociado con los polimorfismos mencionados.

## 2.2 HIPOTESIS

- H a1: Los portadores del genotipo A1+ (*Taq1A*) serán menos eficientes que los portadores del genotipo A1- en el reconocimiento de la expresión de miedo.
- H a2: Los portadores del genotipo CC (C957T) serán menos eficientes que los portadores del genotipo CT/TT en el reconocimiento de la expresión de miedo.
- H b1: Los portadores del genotipo A1+ (*Taq1A*) mostrarán un menor *priming* afectivo que los portadores del genotipo A1-; es decir, el tiempo de respuesta necesario para clasificar una palabra *target* como *agradable* o *desagradable* se verá menos afectado por el hecho de que la palabra *prime* que la precede sea afectivamente congruente o incongruente.
- H b2: Los portadores del genotipo CC (C957T) mostrarán un menor *priming* afectivo que los portadores de los genotipos CT/TT; es decir, el tiempo de respuesta necesario para clasificar una palabra *target* como *agradable* o *desagradable* se verá menos afectado por el hecho de que la palabra *prime* que la precede sea afectivamente congruente o incongruente.
- H c1: Los portadores del genotipo A1+ (*Taq1A*) asignarán un valor más bajo que los portadores del genotipo A1- a las imágenes con carga afectiva negativa (que muestran daño, peligro o sufrimiento) dentro de la dimensión *nada incómoda* – *muy incómoda*.

- H c2: Los portadores del genotipo CC (C957T) asignarán un valor más bajo que los portadores de los genotipos CT/TT a las imágenes con carga afectiva negativa (que muestran daño, peligro o sufrimiento) dentro de la dimensión *nada incómoda – muy incómoda*.

## **2.3 PARTICIPANTES**

### **2.3.1 Número y características**

Se llevó a cabo el experimento con 74 voluntarios (53 varones y 21 mujeres), con edades comprendidas entre los 18 y los 33 años (Media: 22,45; DT: 4,11). Trece de ellos (8 mujeres) eran estudiantes de Psicología y recibieron créditos de clases prácticas. Otros 26, todos ellos varones, eran también estudiantes universitarios y recibieron una gratificación de 20 € por participar en el experimento. Otros 8 (6 mujeres) eran también estudiantes de Psicología y no recibieron ni créditos ni gratificación. Por último, otros 20 (7 mujeres) fueron reclutados fuera de la Universidad, a través de personas conocidas. Tampoco recibieron ni créditos ni gratificación. De estos últimos, tres tenían estudios primarios, doce estudios secundarios y cuatro estudios universitarios. Todos ellos eran de origen caucásico, de acuerdo con la información que aportaron. Se excluyó, para el análisis de los datos, un único participante con genotipo TT en *TaqIA*.

### **2.3.2 Criterios de exclusión**

- 1.- Antecedentes familiares de inmigración desde otros grupos étnicos en alguna generación conocida.
- 2.- Dificultad perceptiva, cognitiva o motora para la realización de alguna de las pruebas.
- 3.- Haber realizado anteriormente alguna de las pruebas previstas.

## **2.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio fue aprobado por la Comisión Deontológica de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. Los sujetos firmaron dos consentimientos informados, el primero referente a las pruebas psicológicas, y el segundo al estudio genético (anexos A y XX). En el caso de los participantes que obtuvieron créditos de clases prácticas, participaron en la investigación de manera voluntaria y asistieron posteriormente a una sesión en la que se le explicaron los objetivos del proyecto, las bases teóricas de los mismos, el procedimiento y las pruebas realizadas, etc. Cualquier

otro alumno de la misma materia y el mismo grupo podía obtener los mismos créditos y la misma puntuación con otra práctica alternativa y un esfuerzo similar.

## **2.5 MATERIALES Y PROCEDIMIENTO**

### **2.5.1 Pruebas psicológicas**

El estudio se llevó a cabo en la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. Las pruebas aplicadas habían sido desarrolladas por el Servicio Técnico de de esta Facultad a partir del material aportado por el Prof. Evelio Huertas, codirector de esta Tesis, y siguiendo sus especificaciones. El participante fue evaluado en una cabina de 3,18 x 2,20 metros, parcialmente insonorizada e iluminada con luz tenue. Permanecía sentado en una silla cómoda frente a un ordenador situado sobre una mesa. La pantalla en la que se presentaban los estímulos era de 15 pulgadas (1024 x 768 pixeles) y estaba situada aproximadamente a 60 cm de distancia del rostro del participante. Para las respuestas, se utilizó un ratón o un teclado, en función de las exigencias de la prueba. Se le aplicaron, por este orden, las siguientes pruebas: a) reconocimiento de expresiones emocionales, b) *priming* afectivo, y c) valoración de imágenes con carga afectiva negativa.

a) Cuando el participante llegaba, se le pedía que leyera y, en caso de estar de acuerdo, firmara la hoja de consentimiento informado relativa a la parte experimental. A continuación realizaba la *prueba de reconocimiento de expresiones emocionales*. Se le presentaba en la pantalla del ordenador 64 caras tanto de varones como de mujeres, cada una de ellas manifestando una expresión emocional: alegría, tristeza, miedo o enojo. Las fotografías, en color, habían sido obtenidas por M. López Coira y E. Huertas de personas españolas de entre 18 y 30 años participantes en un seminario sobre expresión de la las emociones y en un grupo universitario de teatro, y baremadas en una muestra de estudiantes universitarios semejante a los participantes en este estudio. Se procuró que, en el baremo, las caras elegidas cubrieran un rango de coincidencia en la clasificación que oscilara entre el 60% y el 100% para que el nivel de dificultad variara. El orden de presentación variaba aleatoriamente de sujeto a sujeto.

El tamaño de las imágenes en la pantalla era de 400 x 609 pxs. y se presentaron sobre un fondo gris muy claro. Debajo de las fotos se presentaba simultáneamente cuatro botones, alineados horizontalmente, con los nombres de las cuatro emociones: "ALEGRÍA", "TRISTEZA", "ENOJO" y "MIEDO". Los botones eran de

color gris más oscuro con unas dimensiones de 132 x 38 pxs. Los nombres de las emociones estaban escritos en Arial Black 18.

Antes del inicio de la prueba, se le decía al sujeto que iba a ver una serie de caras manifestando diferentes emociones (alegría, tristeza, enojo o miedo) y que la tarea consistía en pinchar con el ratón el botón correspondiente a la emoción expresada por esa cara. Se le advertía que a veces las expresiones serían más evidentes y a veces menos, pero que, en cualquier caso, debería aventurar una respuesta. Se le decía también que respondiera lo más rápidamente posible, pero procurando no cometer errores, y que se dejara guiar por la primera impresión. El ensayo comenzaba con una cruz de fijación (+), que aparecía en la pantalla durante 500 ms. A continuación aparecía la cara y los botones correspondientes, que permanecían en la pantalla hasta que el participante respondía o hasta que habían transcurrido 5000 ms, pasados los cuales desaparecían. El intervalo entre ensayos era de entre 2 y 3 segundos. Tras cada ensayo, se almacenaban en un fichero los siguientes datos (entre otros): número de orden del ensayo, imagen presentada y botón seleccionado por el sujeto.

b) A continuación, se pasó a la prueba de *priming afectivo*. Se le presentaron al participante 140 pares de palabras (20 para la fase de entrenamiento y 60 para cada una de las dos fases de prueba). La primera palabra del par operaba como *prime* y la segunda como *target*. Como *primes* se presentaron palabras positivas, negativas y neutras, y como *targets* palabras positivas y negativas. Las palabras estaban seleccionadas de la adaptación española de la ANEW -Affective Norms for English Words- (Redondo y cols., 2007). La valencia media de las palabras positivas fue de 7.7 (rango 7 – 8.5), la de las negativas de 1.7 (rango 1.1 – 2.0) y la de las neutras de 5.0 (rango 4.5 – 5.5). El arousal medio de las palabras positivas fue de 6.0 (rango 3.5 – 8.2), el de las negativas de 6.3 (rango 4.0 8.0) y la de las neutras de 1.7 (1.2 – 2.1). Resultaron significativas las diferencias de valencia entre las palabras positivas y neutras ( $p < .001$ ) y entre las neutras y las negativas ( $p < .001$ ). En cambio, no resultaron significativas esas diferencias por lo que respecta al arousal entre las positivas y las negativas. Tampoco resultaron significativas las diferencias por lo que respecta a la frecuencia de uso o al número de sílabas. Se procuró que ningún par de palabras *prime-target* guardase relación semántica o asociativa entre sí más allá del aspecto afectivo.

Los estímulos se presentaban escritos en negro sobre un fondo blanco, y aparecían en el centro de la pantalla del ordenador. El tipo de letra era Arial Black y el

tamaño 25. Por lo que respecta al tipo de prime y de target, en las fases de prueba los pares de palabras estaban constituidos de la siguiente forma: 40 pares de palabras afectivamente congruentes (20 prime positivo-target positivo, 20 prime negativo-target negativo), 40 pares de palabras afectivamente incongruentes (20 prime negativo-target positivo, 20 prime positivo-target negativo) y 40 pares de palabras de control (20 prime neutro-target positivo y 20 prime neutro-target negativo). Las palabras target emparejadas con cada tipo de palabras prime variaban entre los participantes, de manera que cada palabra target fuera emparejada con un prime positivo para un participante, con un prime negativo para otro y con un prime neutro para otro.

Al participante se le pedía que clasificara como positiva o negativa la segunda palabra que apareciese, para lo cual tenía que apretar una tecla u otra en el teclado (con el signo más o menos) previamente habilitado para tal caso. Las teclas de respuesta fueron "x" y "m"; y se contrabalancearon de tal forma que: en la mitad de los sujetos la "m" correspondía a la respuesta positiva y la "x" a la negativa, y en la otra mitad al contrario. Se le decía que intentara responder lo más rápidamente posible, pero reflejando realmente la sensación que le producía esa segunda palabra. Primero se realizó una fase de práctica de 20 ensayos y después dos fases de prueba, cada una de ellas de 60 ensayos, separadas por unos 2 minutos de descanso.

Cada ensayo comenzaba con una cruz de fijación (+) presentado en el centro de la pantalla. Tras un periodo de exposición de 300 ms, la cruz de fijación desaparecía y aparecía la palabra prime, que permanecía en la pantalla durante 150 ms. Coincidiendo con la desaparición de la palabra prime, aparecía la palabra target, que permanecía en la pantalla hasta que el sujeto hubiera contestado o, si no se emitía respuesta, hasta un tiempo máximo de 3000 ms. El intervalo entre ensayos oscilaba entre 2700 y 3300 ms. Tras cada ensayo, se almacenaban en un fichero los siguientes datos: número de orden del ensayo, palabra prime, palabra target, valencia de la palabra prime, valencia de la palabra target, tecla de respuesta pulsada y tiempo de respuesta.

c) A continuación, el participante realizaba la prueba de *valoración de imágenes con carga afectiva negativa*. Se le presentaban al participante 40 fotografías que mostraban daño, peligro potencial o sufrimiento, en orden aleatorio. Dieciocho de ellas habían sido obtenidas del Internacional Affective Picture System (IAPS) y el resto de otras fuentes. Mostraban animales (serpientes, arañas, cucarachas, ratas, perros en actitud amenazante, etc.), caras con expresión de enfado, ataque con armas, personas trabajando en alturas o situadas en espacios reducidos, personas en situaciones de

peligro o sufrimiento, etc. Las fotografías medían 400 pxs. de base, y la altura oscilaba entre 300 y 700 pxs. Se presentaban sobre fondo gris claro y debajo aparecía una barra horizontal de color gris oscuro, de 560 x 15 pxs., en cuyos extremos izquierdo y derecho (fuera de la barra) aparecían las palabras NADA INCÓMODA y MUY INCÓMODA respectivamente, escritas en Arial Black 18.

Antes de comenzar la prueba, se le decía al participante que iba a ver una serie de imágenes, “algunas de las cuales le generan una sensación de desagrado o de miedo a algunas personas, o simplemente les resultan incómodas o inquietantes”. Se le decía que su tarea consistía en valorarlas dentro de la dimensión NADA INCOMODA – MUY INCOMODA, entendiendo por INCOMODA todas esas sensaciones: miedo, asco, incomodidad, inquietud, etc. Se le pedía que pinchara con el ratón en el punto de la escala que mejor se ajustara a la sensación que le producían las imágenes y que respondiera a la primera impresión. El ensayo comenzaba con una cruz de fijación (+) durante 300 ms. A continuación aparecían la imagen y la barra de respuesta, que permanecían en la pantalla hasta que el participante respondía o hasta que habían transcurrido 5000 ms sin responder. El intervalo entre ensayos oscilaba entre 2000 y 3000 ms. Tras cada ensayo, se almacenaba en un fichero, entre otras variables, el orden de presentación, la identificación de la imagen y el punto de la barra sobre el que se “clicaba”, en una escala de 0 a 100.

Tras esta prueba, el participante leía y firmaba la hoja de consentimiento informado correspondiente al estudio genético y se tomaba la muestra de saliva.

### **2.5.2 Determinación de los genotipos**

La determinación genética se realizó en el Laboratorio de Neurociencias del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid formando parte de la actividad del proyecto de investigación FIS 07/0531 aprobado por el Comité de Ética del hospital. Cada participante fue informado del estudio y se les requirió la firma de un consentimiento informado (Ver anexo X). Al recibir las muestras de los participantes se les asignó un número de entrada en la base de datos con el que se realizarán todos los análisis genómicos. El procedimiento total de genotipación incluyó la obtención del ADN genómico, el estudio de los polimorfismos C957T del gen *DRD2* y *TaqI*A del gen *ANKK1*, y el análisis de datos. La medida del desequilibrio de ligamiento entre *TaqI* y C957T en una muestra de 400 individuos control españoles fué  $D'$ : 0,56 y  $r^2$ : 0,14 (Ponce y cols., 2008). Estos valores indican que entre estos dos SNPs existe

un desequilibrio bajo lo que significa que son independientes y pueden asociarse a rasgos independientes.

#### **2.5.2.1 Obtención del DNA del genoma de cada participante**

Fue realizada a partir de saliva utilizando el kit ORAGENE siguiendo los protocolos proporcionados por la casa comercial (DNA Genotek, Canadá).

#### **2.5.2.2 Estudio de polimorfismos genéticos**

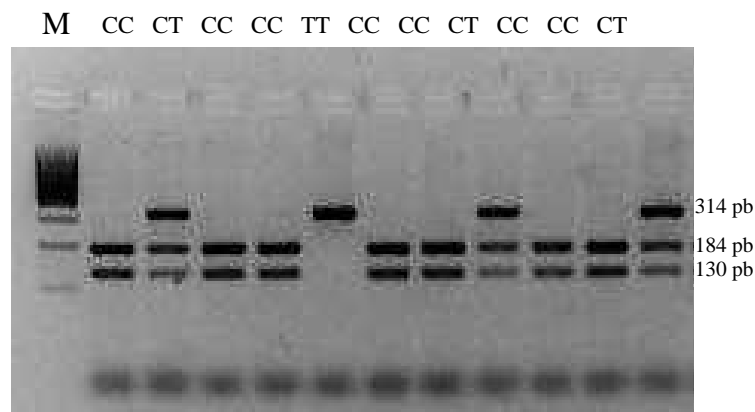
Para la amplificación del ADN genómico de cada individuo en la zona a estudiar se utilizó la reacción en cadena de la ADN polimerasa (PCR: *polymerase chain reaction*). La PCR es una técnica de amplificación o multiplicación del ADN, desarrollada en 1985, y que permite la amplificación de más de 10 millones de veces la zona en el genoma que se quiere estudiar (Mullis y cols. 1986; Saiki y cols. 1988). La PCR se acopló a dos técnicas distintas para cada polimorfismo genético.

#### **2.5.2.3 Genotipado del polimorfismo *TaqIA* del gen *ANKK1***

Es un polimorfismo de un nucleótido que consiste en la existencia alternativa en la posición 2139 del mRNA. Los alelos se nombraron como alelo A1 (correspondiendo a una Timina, T) y alelo A2 (correspondiendo a una Citosina, C). Se agruparon los genotipos en función de la presencia del alelo dominante *TaqIA*: A1+ (A1A2/A1A1) y A1- (A2/A2).

- NÚMERO DE ACCESO DEL "NATIONAL CENTER BIOTECHNOLOGY INSTITUTE" (NCBI): rs1800497.
- LOCALIZACIÓN: está localizado en el exón 8 de *ANKK1*. Este SNP causa la expresión de una proteína polimórfica en el codón 713 donde puede localizar un residuo de lisina (Lys, alelo A1) o glutámico (Glu, alelo A2).
- OLIGONUCLÉOTIDOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS PARA *TaqIA*: 5'GCCACCACGGCTGGCCAAG3' y 5'CCTTCCTGAGTGTCAAC3'
- GENOTIPACIÓN: tras la amplificación de la muestra por PCR utilizando los oligonucleótidos específicos (Ponce y cols, 2008) se realiza un ensayo de restricción que consiste en el tratamiento de este fragmento con un enzima que puede cortar o no en función de la secuencia primaria del ADN. Para el polimorfismo *TaqIA* se utilizó el enzima *TaqI* (Boheringer Mannheim, Alemania). De forma específica, se han

utilizado 2 unidades del enzima por cada 20  $\mu$ l del producto de la PCR e incubados durante 4 horas a 65°C. Los productos de la digestión fueron desarrollados en un gel de agarosa al 2,5% en presencia de bromuro de etidio y visualizados con luz ultravioleta. Los fragmentos resultantes fueron: (1) Genotipo CT (A2/A1, heterocigotos): 314 pb, 184 pb y 130 pb; (2) Genotipo TT (A1/A1, homocigoto A1): 314 pb; (3) Genotipo CC (A2/A2, homocigoto A2): 184 pb y 130 pb (Ver figura 16)



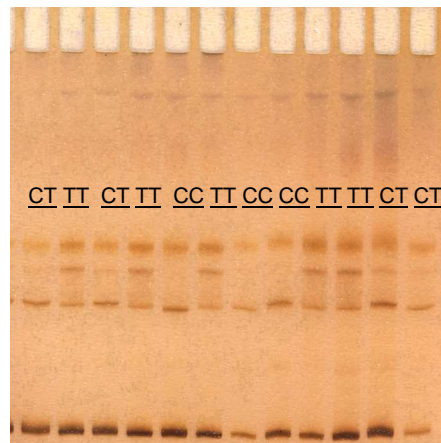
**Figura 16:** Gel de agarosa para el análisis del polimorfismo *TaqIA* de *ANKK1* donde se aprecian los diferentes patrones de bandas que identifican cada genotipo. M: marcador de peso molecular, pb: pares de bases

#### 2.5.2.4 Genotipado del polimorfismo C957T del gen *DRD2*

El polimorfismo C957T consiste en la existencia alternativa en la posición 957 de mRNA del gen *DRD2* de una Timina (T) o una Citosina (C). La nomenclatura fue C y T para los alelos y los genotipos en función de la presencia del alelo dominante T en CC y CT/TT.

- NÚMERO DE ACCESO DEL "NATIONAL CENTER BIOTECHNOLOGY INSTITUTE" (NCBI): rs6277.
- LOCALIZACIÓN: esta localizado en el exón 6, en el codón Pro319 de la isoforma larga y Pro290 de la isoforma corta sin producir cambio de aminoácido en la proteína.
- OLIGONUCLEÓTIDOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS: 5'CCAGCCACCACCAGCTGAC3' y 5'CTAGCCGTCATGGTCTTGAG3'.
- GENOTIPACIÓN: La genotipación se realizó por amplificación PCR (Ponce y cols, 2008) y posterior determinación del polimorfismo de la hebra simple del ADN (SSCP: «*Single Strand conformation polymorphism*»), utilizando el Sistema GenePhor y siguiendo las instrucciones recomendadas por la casa comercial (Amersham Biosciences) (Ver Figura 17).





**Figura 17: Gel de SSCP para el polimorfismo C957T de *DRD2* donde se aprecian los diferentes patrones de bandas que identifican cada genotipo**

Los genotipos de los dos polimorfismos fueron confirmados por secuenciación cíclica de 20 muestras. Este procedimiento fue realizado en un secuenciador ABI PRISM 377 (Applied Biosystems, Perkin-Elmer) utilizando el kit "Big Dye terminator v1.1" y siguiendo las instrucciones de la casa comercial.

### **2.5.3 Análisis de datos**

Se agruparon, en primer lugar, a los participantes en función de los genotipos: A1+ ó A1-, del SNP *TaqIA* de *ANKK1*; y CC ó CT/TT, del SNP C957T de *DRD2*. A continuación, se compararon los valores obtenidos en cada una de las pruebas en función de los genotipos mediante análisis sucesivos para las pruebas y para los SNPs. Para la *prueba de reconocimiento de expresiones emocionales* y para la de *valoración de imágenes con carga afectiva negativa*, se utilizó una *t de Student*. Para la prueba de *priming afectivo* se hizo, en primer lugar, un ANOVA *prime* (agradable, neutro, desagradable) x *target* (agradable, desagradable) para verificar que se producían los efectos de *priming* esperados. A continuación, se fundieron en una única variable las variables *prime* agradable – *target* agradable y *prime* desagradable – *target* desagradable (*prime* y *target* congruentes) y lo mismo se hizo con las variables *prime* agradable – *target* desagradable y *prime* desagradable – *target* agradable (*prime* y *target* incongruentes). Por último, se hizo un ANOVA genotipo (A1+, A1- del gen *ANKK1* y CC, CT/TT del gen *DRD2*) x congruencia (congruente, incongruente).

## 2.6 RESULTADOS

### 2.6.1 Distribución de las variables genéticas en la muestra

Se hizo un análisis descriptivo para obtener las frecuencias de los genotipos agrupados. La distribución de genotipos puede apreciarse en la Tabla 1.

Polimorfismo	Genotipo	N (%)	Genotipo agrupado	Total N (%)	Género (V/M)
<b>TaqIA</b>	A2/A2	37 (50%)	A1-	37 (50,0%)	24/12
	A2/A1	36(48,6%)	A1+	37 (50,0%)	26/10
	A1/A1	1(1,4%)			1/0
<b>C957T</b>	TT	25(33,8%)	CT/TT	65 (87,8%)	20/5
	CT	39(52,7%)			26/13
	CC	10(13,5%)	CC	9 (12,2%)	6/4

**Tabla 1. Distribución de genotipos para cada uno de los SNPs y de género para cada uno de los genotipos**

Las frecuencias de los genotipos del SNP *TaqIA* de *ANKK1* difirieron del equilibrio Hardy-Weinberg ( $\chi^2 = 5.58$ ,  $df = 1$ ,  $p < .05$ ), y se observaron diferencias significativas (prueba binomial:  $p = .002$ ) cuando se compararon con la frecuencias reportadas para población control española (A1-: 67,33% ; A1+: 32,67% (Ponce y cols., 2008)). Sin embargo, la muestra total es relativamente poco numerosa; y está formada, a su vez, por varios subgrupos de personas con posibles afinidades entre sí, pero demasiado pequeños para poder extraer conclusiones. En el caso de SNP C957T del gen *DRD2*, las frecuencias genotípicas de nuestra muestra estuvieron en equilibrio Hardy-Weinberg ( $\chi^2 = 0.73$ ,  $df = 1$ ,  $p > .05$ ) y son similares (prueba binomial:  $p = .536$ ) a las previamente reportadas para población española control (CC: 12%, CT/TT: 88% (Ponce y cols., 2008)). Respecto a la distribución de los genotipos dentro de subgrupos definidos por el género, no se encontró una asociación ni en el caso del SNP *TaqIA* ( $X^2 = .351$ ;  $gl = 1$ ;  $p = .553$ ) ni para C957T ( $X^2 = 1.524$ ;  $gl = 1$ ;  $p = .217$ ).

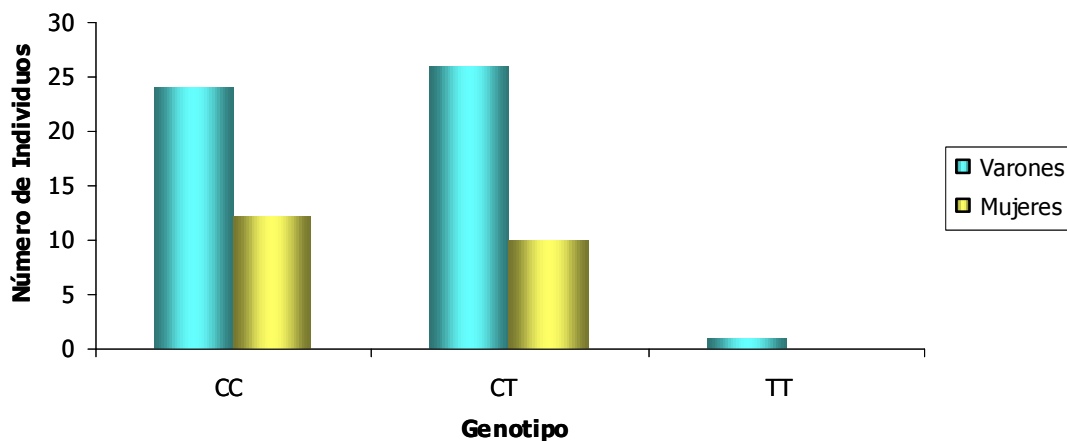


Figura 18. Distribución del polimorfismo *TaqIA* en el grupo experimental A

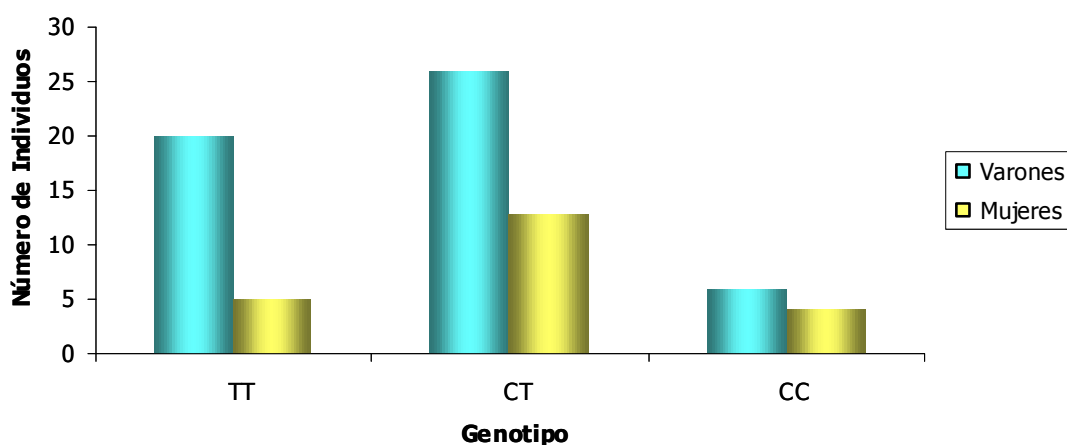


Figura 19. Distribución del polimorfismo C957T en el grupo experimental A

### 2.6.2 Prueba de reconocimiento de expresiones emocionales

Para el análisis se excluyeron los datos correspondientes a 1 cara con expresión de alegría, 2 caras con expresión de enojo, 3 con expresión de miedo y 3 con expresión de tristeza porque el número de participantes que las clasificaron dentro de la expresión a la que teóricamente pertenecían fue inferior al 50%, lo que indicaría una

ambigüedad excesiva. La puntuación asignada a cada participante, para cada expresión, fue el número de caras de esa expresión clasificadas dentro de esa categoría. Por lo que respecta al SNP *TaqIA*, no hubo diferencias significativas entre los portadores del genotipo A1+ y los portadores del genotipo A1- ni en el caso de la expresión de alegría ( $t_{71} = 0.291$ ;  $p = .772$ ), ni en la de enojo ( $t_{71} = 0.006$ ;  $p = .995$ ), ni en la de miedo ( $t_{71} = 0.065$ ;  $p = .948$ ), ni en la de tristeza ( $t_{71} = 0.025$ ;  $p = .980$ ). Por lo que respecta al SNP C957T, tampoco hubo diferencias significativas entre los portadores del genotipo CC y los portadores del genotipo CT/TT ni en el caso de la expresión de alegría ( $t_{71} = 1.980$ ;  $p = .052$ ), ni en la de enojo ( $t_{71} = 0.594$ ;  $p = .555$ ), ni en la de miedo ( $t_{71} = 0.101$ ;  $p = .920$ ), ni en la de tristeza ( $t_{71} = 0.649$ ;  $p = .519$ ).

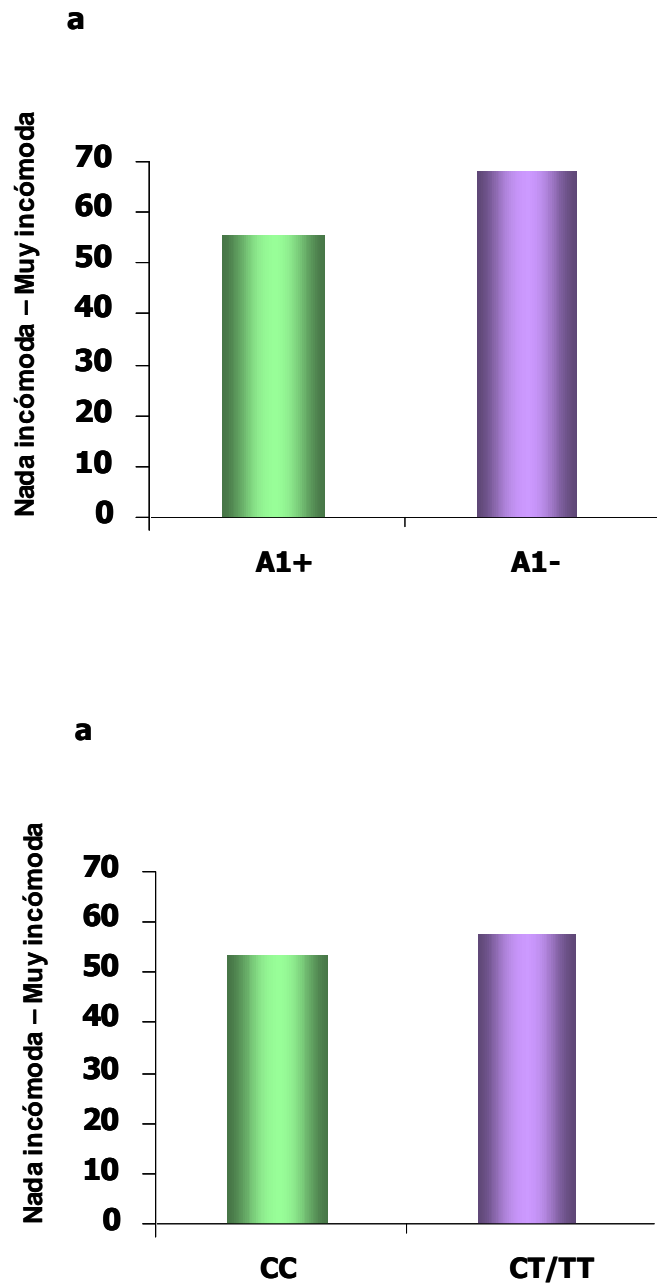
### 2.6.3 Prueba de priming afectivo

Para el análisis de esta variable se excluyeron los datos de 2 participantes que mostraron una media de tiempo de respuesta (TR) superior en 3 DT a la media del grupo. Se hizo, en primer lugar, un ANOVA *prime* (agradable, neutro, desagradable) x *target* (agradable, desagradable). La interacción resultó significativa ( $F_{2, 140} = 5.990$ ;  $p = .003$ ). A continuación, se fundieron en una única variable las variables *prime* agradable – *target* agradable y *prime* desagradable – *target* desagradable (*prime* y *target* congruentes) y lo mismo se hizo con las variables *prime* agradable – *target* desagradable y *prime* desagradable – *target* agradable (*prime* y *target* incongruentes). El TR fue menor cuando *prime* y *target* fueron congruentes que cuando fueron incongruentes ( $\text{dif} = 14.13$ ;  $t_{70} = 2.626$ ;  $p = .005$ ), mostrando con ello que, globalmente, se había producido el efecto de priming afectivo esperado. Sin embargo, cuando se introdujo la variable SNP *TaqIA*, la interacción congruencia (congruente, incongruente) x genotipo (A1+, A1-) no resultó significativa ( $F_{1, 69} = 0.469$ ;  $p = .496$ ). Tampoco resultó significativa la interacción congruencia (congruente, incongruente) x genotipo (CC, CT/TT) en el caso del SNP C957T ( $F_{1, 69} = 0.022$ ;  $p = .883$ ).

### 2.6.4 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa

Para el análisis se excluyeron los datos de 2 participantes que habían visto con anterioridad parte de las imágenes emocionales utilizadas. Los portadores del genotipo A1+ del SNP *TaqIA* consideraron menos “incómodas” las imágenes con carga afectiva negativa (que muestran daño, peligro o sufrimiento) que los portadores del genotipo A1- ( $t_{69} = 2.015$ ;  $p = .024$ ). En el caso del SNP C957T, en cambio, no resultó

significativa la diferencia entre los portadores del genotipo CC y los portadores de los genotipos CT/TT ( $t_{69} = 0.636$ ;  $p = .264$ ).



**Figura20.** Media ( $\pm$  ETM) de la valoración de imágenes emocionales en la dimensión "nada incómoda" – "muy incómoda" en función del genotipo del gen *ANKK1* (a) y *DRD2* (b).

## **2.7 DISCUSION DEL EXPERIMENTO 1**

### **2.7.1 Prueba de reconocimiento de expresiones emocionales**

No hubo diferencias en el reconocimiento de la expresión de miedo entre los portadores del genotipo A1+ y los portadores del genotipo A1- del SNP *TaqIA*. Tampoco hubo diferencias por lo que respecta al reconocimiento de las emociones de enojo, alegría y tristeza. En cuanto al SNP C957T, no hubo diferencias entre los portadores del genotipo CC y los portadores de los genotipos CT/TT en el reconocimiento de la expresión de miedo, ni en el reconocimiento de las expresiones de enfado y tristeza. Por lo que respecta a la expresión de alegría, la diferencia de reconocimiento entre los portadores de los genotipos CC y CT/TT se acercó al nivel de significación ( $p = .052$ ). Sin embargo, esta diferencia no es significativa si aplicamos una corrección por observaciones múltiples. Además, es difícil encontrar razones teóricas que justifiquen esa diferencia.

Por lo tanto, no se confirman las hipótesis relativas al reconocimiento de expresiones emocionales para ninguno de los dos genotipos de riesgo previamente asociados a rasgos psicopáticos (Ponce y cols., 2008). Dado que otros estudios en psicópatas han mostrado un déficit en el reconocimiento de expresiones de miedo asociado a una disfunción en la amígdala, considerado como el centro clave en la interpretación de emociones (Blair, 2008; Adolphs, 2007; Adolphs y cols., 2005), la falta de asociación encontrada en este trabajo podría explicarse tomando en cuenta la posible compensación por otros sistemas cerebrales con el cual la amígdala interactúa. De hecho, Kiehl y cols., (2001) encontraron que el déficit en el procesamiento emocional propio de los psicópatas era finalmente compensado por una actividad intelectual aumentada ante tareas que requieren activación emocional.

### **2.7.2 Prueba de *priming* afectivo**

No hubo diferencias en el *priming* afectivo entre los portadores del genotipo A1+ y los portadores del genotipo A1- del SNP *TaqIA*. Tampoco las hubo entre los portadores del genotipo CC y los portadores de los genotipos CT/TT del SNP C957T. Por lo tanto, no se confirman en este caso las hipótesis para ninguno de los dos genotipos de riesgo previamente asociados a rasgos psicopáticos (Ponce y cols., 2008).

La prueba de *priming* afectivo hace referencia al fenómeno por el cuál el procesamiento previo de una información afectiva determinada sesga el procesamiento de la información afectiva subsecuente, facilitándolo o interfiriéndolo. Esta prueba mide

el grado de influencia de lo emocional sobre lo cognitivo analizando la velocidad en la valoración de una palabra de una valencia determinada cuando es precedida por otra afectivamente congruente (el procesamiento debería ser más rápido –facilitación-) o incongruente (el procesamiento sería más lento –interferencia-). En nuestro estudio se observó el efecto esperado de *priming* en todos los sujetos independientemente del genotipo, lo cual indica que no hubo problemas metodológicos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los genotipos. Por lo tanto, se podría deducir que ninguno de estos genotipos afecta al *priming* afectivo, ni a los procesos neurales subyacentes, o al menos no en una intensidad suficiente para ser detectada con nuestra prueba.

En estudios previos se ha encontrado diferencias en el *priming* afectivo cuando se comparan psicópatas y controles (Blair y cols, 2006) lo que nos ha llevado al estudio de este paradigma con los genotipos asociados a la psicopatía. Sin embargo no se obtuvieron diferencias entre los portadores A1+ y los portadores del genotipo A1-. Además, en este estudio, los portadores del genotipo A1+ valoran las imágenes con carga afectiva negativa como menos incómodas que los portadores de genotipo A1-. Ello haría esperar que la presentación de primes con este componente emocional negativo produjera en los portadores A1+ menor interferencia en las tareas de *priming* afectivo. La falta de concordancia con el estudio de Blair y cols., (2006) puede deberse a que este fenómeno tuviera que ver con otras anomalías presentes en los psicópatas, diferentes de las determinadas por las variaciones genéticas aquí estudiadas, o por las características técnicas de nuestra prueba. La utilización de estímulos verbales en este estudio, en lugar de visuales (Blair y cols., 2006), puede tener un efecto menor y no ser tan claramente detectable. Además, un efecto pequeño podría ser compensado por un hiperfuncionamiento de otras áreas, como se ha propuesto en individuos psicopáticos, en los que una menor activación límbica ante determinados estímulos con carga emocional es compensada por un aumento de actividad frontal (Kiehl y cols., 2001).

### **2.7.3 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa**

Por lo que respecta al SNP *TaqIA*, los portadores del genotipo A1+ consideraron menos incómodas las imágenes que mostraban daño peligro o sufrimiento que los portadores del genotipo A1-. No hubo diferencias significativas respecto a esta valoración entre los genotipos CC y CT/TT del SNP C957T.

La prueba de evaluación de imágenes con carga afectiva negativa pretende medir la respuesta emocional (evaluativa) a esas imágenes. Puesto que gran parte de estas asociaciones son producto de la experiencia y, por lo tanto, son aprendidas, la respuesta dada puede deberse a un efecto de aprendizaje previo, de forma que se entendería que los sujetos A1+ habrían adquirido a lo largo de su vida una respuesta emocional (evaluativa) menor a esas experiencias que los A1-. Pero estas diferencias en las atribuciones que vendrían determinadas por la experiencia individual, estaría influida por la personalidad, el temperamento y, en última instancia, por las diferencias biológicas, los genes y su interacción con el ambiente.

En cualquier caso, en esta prueba se mide la capacidad que tienen las imágenes para comportarse como generadoras de sensaciones emocionales, independientemente de si esa capacidad es intrínseca o se ha adquirido previamente por aprendizaje. Por ello, medimos la intensidad de la respuesta emocional que genera en los individuos mediante la valoración subjetiva en términos de "comodidad-incomodidad" (variable dependiente), y la comparamos en función del genotipo al que pertenecen (variable independiente).

En el estudio de la modulación afectiva del reflejo de sobresalto en sujetos psicópatas, se ha visto cómo las valoraciones afectivas de imágenes negativas son similares a la de los no psicópatas; sin embargo, en la medición fisiológica de dicha respuesta, se ha mostrado una disminución del reflejo de sobresalto ante estas imágenes (Pastor Y cols., 2003; Levenston y cols., 2000). Esto explicaría el por qué la respuesta valorativa sí reflejaría un efecto de aprendizaje previo o cierta adaptación y amoldamiento a la norma social, y sin embargo las respuesta fisiológicas no.

Desde un punto de vista clínico, nuestro resultado es consistente con hallazgos previos acerca de la implicación del genotipo para el polimorfismo *TaqIA* en la presencia de rasgos psicopáticos en pacientes alcohólicos, especialmente los relacionados con falta de empatía y frialdad emocional (Ponce y cols, 2008). La presencia del genotipo A1+ podría ser un factor de vulnerabilidad implicado en la regulación de las emociones negativas, determinando que los portadores de este genotipo perciban como menos aversivos determinados estímulos. Esta percepción facilitaría que los individuos A1+, por un lado, manifestasen actitudes de crueldad e insensibilidad ante las señales de sufrimiento causado a otros (Kiehl y cols., 2001; Singer y cols., 2004); y, por otro, a implicarse en conductas de riesgo, por su tendencia a subestimar el peligro (Klein y cols., 2007).



## **2.8 CONCLUSION DEL PRIMER EXPERIMENTO**

En resumen, no hemos encontrado en este experimento diferencias significativas entre los genotipos en el reconocimiento de expresiones emocionales ni en el *priming* afectivo. Sí las hemos encontrado, sin embargo, en la valoración de imágenes emocionales. Los portadores del genotipo A1+ del SNP *TaqIA* consideraron menos incómodas las imágenes con carga afectiva negativa que los portadores del genotipo A1-. No puede determinarse, sin embargo, si esta diferencia es consecuencia de diferencias en la valoración de todos los estímulos emocionales o producto de diferencias en el aprendizaje emocional. Nos planteamos, pues, aclarar en un nuevo experimento si se producen diferencias entre los genotipos A1+ y A1- por lo que respecta al aprendizaje evaluativo.

## **Experimento 2**

### 3.1 OBJETIVOS

Dados los hallazgos obtenidos en el primer experimento, se decidió en primer lugar confirmar la implicación del SNP *TaqIA* del gen *ANKK1* en la valoración de las imágenes con carga afectiva negativa y en segundo lugar, explorar las posibles diferencias en el aprendizaje evaluativo en función del genotipo.

### 3.2 HIPOTESIS

- H a1: Los portadores del genotipo A1+ (*TaqIA*) asignarán un valor más bajo que los portadores del genotipo A1- a las imágenes con carga afectiva negativa (que muestran daño, peligro o sufrimiento) dentro de la dimensión *poco incómoda* – *muy incómoda*.
- H a2: Los portadores del genotipo CC (C957T) asignarán un valor más bajo que los portadores de los genotipos CT/TT a las imágenes con carga afectiva negativa (que muestran daño, peligro o sufrimiento) dentro de la dimensión *poco incómoda* – *muy incómoda*.
- H b1: tanto los portadores del genotipo A1+ (*TaqIA*) como los portadores del genotipo A1- valorarán de manera más negativa las caras con expresión neutra emparejadas previamente con imágenes desagradables que las caras con expresión neutra emparejadas previamente con imágenes agradables, pero la diferencia será menor en los portadores del genotipo A1+.
- H b2: tanto los portadores del genotipo CC (C957T) como los portadores de los genotipos CT/TT valorarán de manera más negativa las caras con expresión neutra emparejadas previamente con imágenes desagradables que las caras con expresión neutra emparejadas previamente con imágenes agradables, pero la diferencia será menor en los portadores del genotipo CC.

### 3.3 PARTICIPANTES

#### 3.3.1 Número y características

Se llevó a cabo el experimento con 58 voluntarios (20 varones y 38 mujeres), con edades comprendidas entre los 19 y los 36 años (Media: 20,62; DT: 2,86). Todos ellos eran estudiantes de Psicología y recibieron créditos de clases prácticas. Todos ellos eran de origen caucásico, de acuerdo con la información que aportaron. Se excluyó, para el análisis de los datos, un único participante con genotipo TT en *TaqIA*.

### **3.3.2 Criterios de exclusión**

- 1.- Antecedentes familiares de inmigración desde otros grupos étnicos en alguna generación conocida.
- 2.- Dificultad perceptiva, cognitiva o motora para la realización de alguna de las pruebas.
- 3.- Haber realizado anteriormente alguna de las pruebas previstas.

### **3.4 CONSIDERACIONES ETICAS**

El estudio fue aprobado por la Comisión Deontológica de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. Los sujetos firmaron dos consentimientos informados, el primero referente a las pruebas psicológicas, y el segundo al estudio genético (anexos A y B). En el caso de los participantes que obtuvieron créditos de clases prácticas, participaron en la investigación de manera voluntaria y asistieron posteriormente a una sesión en la que se le explicaron los objetivos del proyecto, las bases teóricas de los mismos, el procedimiento y las pruebas realizadas, etc. Cualquier otro alumno de la misma materia y el mismo grupo podía obtener los mismos créditos y la misma puntuación con otra práctica alternativa y un esfuerzo similar.

### **3.5 MATERIALES Y PROCEDIMIENTO**

#### **3.5.1 Pruebas psicológicas**

El estudio se llevó a cabo en la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid, en la misma cabina del experimento anterior. Se utilizó también el mismo ordenador. Las pruebas aplicadas habían sido desarrolladas por el Servicio Técnico de esa Facultad a partir del material aportado por el Prof. Evelio Huertas, codirector de esta Tesis, y siguiendo sus especificaciones. Para las respuestas, se utilizó un ratón. Se le aplicaron, por este orden, las siguientes pruebas: a) fase de aprendizaje de la prueba de aprendizaje evaluativo, b) evaluación de las caras presentadas en la fase anterior, y c) valoración de imágenes con carga afectiva negativa.

a) Cuando el participante llegaba, se le pedía que leyera y, en caso de estar de acuerdo, firmara la hoja de consentimiento informado relativa a la parte experimental. A continuación, se le sometía a la *fase de aprendizaje de la prueba de aprendizaje evaluativo*. Se le presentaban en la pantalla del ordenador pares de fotografías constituidos cada uno de ellos por una cara y una imagen agradable, desagradable o neutra. El tamaño de las caras era de 200 pxs. de base y 300 pxs. de altura y el de las

imágenes oscilaba entre 200 y 477 pxs de base y tenía 300 pxs de altura. Cara e imagen estaban alineadas horizontalmente. Las caras estaban tomadas del conjunto de caras con expresiones descritas en el experimento anterior, tenían expresión neutra y habían sido valoradas también como neutras en términos de agrado-desagrado por un grupo de personas semejantes a las que iban a participar en el experimento. Las imágenes que las acompañaban eran 8 imágenes agradables, 8 desagradables y 8 neutras. Trece de ellas estaban tomadas del Internacional Affective Picture System (IAPS) y el resto de otras fuentes. Habían sido valoradas como agradables, desagradables o neutras por un grupo de personas semejantes a las que iban a participar en el experimento. En cada par de fotografías aparecía un punto, bien en el centro de la cara, bien en el centro de la imagen. En 4 de cada uno de los pares cara-imagen agradable, cara-imagen desagradable y cara-imagen neutra, el punto aparecía en el centro de la cara. En los 4 pares restantes de cada tipo el punto aparecía en el centro de la imagen.

A cada participante se le asignaba un orden de emparejamiento de las caras con las imágenes según el orden de llegada, de manera que para un tercio de ellos la cara A iba emparejada con las imágenes agradables, la B con las neutras y la C con las desagradables; para otro tercio la cara A iba emparejada con las imágenes neutras, la B con las desagradables y la C con las agradables, y para un último tercio la cara A iba emparejada con las imágenes desagradables, la B con las agradables y la C con las neutras. Bajo los pares, aparecían dos botones de color gris, de 132 x 38 pxs, con las inscripciones "IZQUIERDA" y "DERECHA".

También se presentaban en esta fase otras 7 fotografías de caras con expresión neutra, que no iban acompañadas de imágenes emocionales. El tamaño de las fotografías era de 200 pxs de base por 300 pxs de altura.

Cada par cara-imagen se presentaba dos veces y el orden de presentación del conjunto de pares y caras solas era aleatorio. Al participante se le indicaba que debía pinchar con el puntero del ratón el botón de la izquierda si el punto aparecía en la fotografía de la izquierda y el botón de la derecha si el punto aparecía en la fotografía de la derecha y que cuando apareciera una cara sola simplemente debería esperar a que la cara desapareciera. El ensayo comenzaba con una exposición 500 milisegundos de una cruz de fijación en el centro de la posición en la que iban a aparecer los pares cara-imagen o las caras solas. La exposición del par cara-imagen duraba hasta que el participante pinchaba el botón correspondiente, o hasta que habían transcurrido 2 segundos. Los botones se mantenían en la pantalla hasta que el participante pinchaba

uno de ellos o hasta que habían transcurrido 5 segundos. La exposición de las caras solas duraba también 2 segundos.

b) A continuación se pasaba a la fase de valoración de las caras. Se le iban presentando al participante en el centro de la pantalla las 10 fotografías de caras de la fase anterior, entre las que estaban la cara emparejada con las imágenes agradables, la cara emparejada con las imágenes neutras y la cara emparejada con las imágenes desagradables. El tamaño de cada una de las fotografías era de 400 píxeles de base por 600 de altura. El orden de presentación era aleatorio. Debajo de la cara que se presentaba en cada ensayo aparecía una barra horizontal de color gris oscuro, de 560 x 15 píxeles., en cuyos extremos izquierdo y derecho (fuera de la barra) aparecían las palabras DESAGRADABLE y AGRADABLE respectivamente, escritas en Arial Black 18. Se le decía al participante que su tarea consistía en indicar la sensación que le producía esa cara dentro de la dimensión desagradable-agradable y que, para ello, debería “pinchar” con el ratón en el punto de la barra que mejor se ajustara a la sensación que le producía esa cara. Se le indicaba también que respondiera a la primera impresión. Se almacenaba en un fichero para cada ensayo, entre otras variables, el orden de presentación, la identificación de la cara y el punto de la barra sobre el que se “clicaba”, en una escala de 0 a 100.

El ensayo comenzaba con la presentación durante 300 milisegundos de una cruz de fijación en el centro de la posición en la que iba a aparecer la cara. La exposición de la fotografía duraba hasta que el participante pinchaba el botón correspondiente, con un máximo de 2 segundos. El tiempo máximo de respuesta era de 5000 ms.

c) La prueba siguiente era la de *valoración de las imágenes con carga afectiva negativa*. Tanto los materiales como el procedimiento fueron idénticos a los de la misma prueba del experimento 1, salvo por el hecho de que en el extremo izquierdo de la escala aparecían las palabras POCO INCÓMODA en lugar de las palabras NADA INCÓMODA que aparecían en el experimento 1. Se trataba con ello de reducir algo la escala teórica y maximizar así las diferencias en las valoraciones. Además, la imagen permanecía en la pantalla un máximo de 2 segundos, en lugar de 5, aunque el participante disponía de un máximo de 5 segundos para responder. El objetivo era que el participante dispusiera de menos tiempo para explorar la imagen y que se guiara más por la primera impresión.

Tras esta prueba, el participante leía y firmaba la hoja de consentimiento informado correspondiente al estudio genético y se tomaba la muestra de saliva.

### 3.5.2 Determinación de los genotipos

Se realizó el mismo procedimiento que en el experimento 1

### 3.5.3 Análisis de datos

Al igual que en el primer experimento, para la prueba de Evaluación de Imágenes con Carga Afectiva Negativa se comparó el grado de incomodidad entre los genotipos (A1+ vs A1- del gen *ANKK1* y CC vs CT/TT del gen *DRD2*), mediante la prueba *t* de *Student*. Para la prueba de Aprendizaje Evaluativo se hizo un ANOVA con dos factores: tipo de cara (emparejada con imágenes agradables, emparejada con imágenes neutras, emparejada con imágenes desagradables) x genotipo para el SNP *TaqIA*; y otro ANOVA igual para el SNP C957T.

## 3.6 RESULTADOS

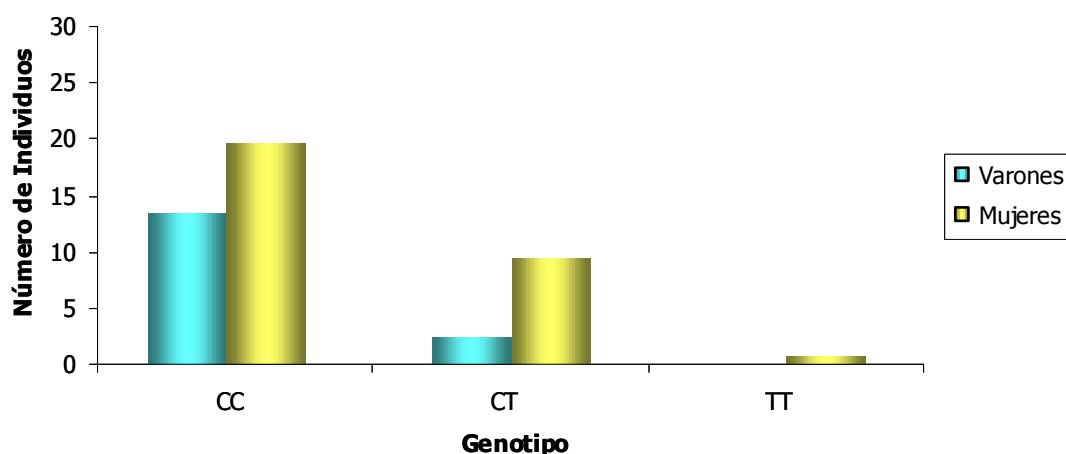
### 3.6.1 Distribución de las variables genéticas en la muestra

Se hizo un análisis descriptivo para obtener las frecuencias de los genotipos agrupados. La distribución de genotipos puede apreciarse en la Tabla 3.

Polimorfismo	Genotipo	N (%)	Genotipo agrupado	Total N (%)	Género (V/M)
<b>TaqIA</b>	A2/A2	42(72,4%)	A1-	42(72,4%)	17/25
	A2/A1	15(25,9%)	A1+	16(27,6%)	3/12
	A1/A1	1(1,7%)			0/1
<b>C957T</b>	TT	25(43,1%)	CT/TT	45(77,6%)	9/16
	CT	20(34,5%)			7/13
	CC	13(22,4%)	CC	13(22,4%)	4/9

Tabla 3. Distribución de genotipos para cada SNP y de género para cada genotipo.

Las frecuencias de los portadores de cada uno de los genotipos del SNP *TaqIA* está en equilibrio Hardy–Weinberg ( $\chi^2 = 0.07$ ,  $df = 1$ ,  $p > .05$ ) y es similar a la encontrada en población control española (prueba binomial:  $p = 0.233$ ). Sin embargo, en el caso del SNP C957T, las frecuencias de los portadores de cada uno de los genotipos no están en equilibrio Hardy-weinberg ( $\chi^2 = 4.53$ ,  $df = 1$ ,  $p < .05$ ) y hay diferencias significativas entre esta muestra y la población control española (prueba binomial:  $p = 0.016$ ). Esto podría deberse al hecho de que la muestra sea pequeña y no se representativa del conjunto de la población española. La proporción de individuos portadores de cada uno de los genotipos en la población control española para el SNP *TaqIA* es: A1- = 67,33%; A1+ = 32,67% (Ponce y cols., 2008). En el caso de SNP C957T del gen *DRD2*, las proporciones de la población control española son: CC = 12%, CT/TT = 88% (Ponce y cols., 2008). No hay asociación significativa entre género y genotipo ni en el caso del *TaqIA* ( $X^2 = 2.421$ ;  $gl = 1$ ;  $p = .120$ ) ni en el caso del C957T ( $X^2 = .050$ ;  $gl = 1$ ;  $p = .552$ ).



**Figura 21. Distribución del polimorfismo *TaqIA* en el grupo experimental B**



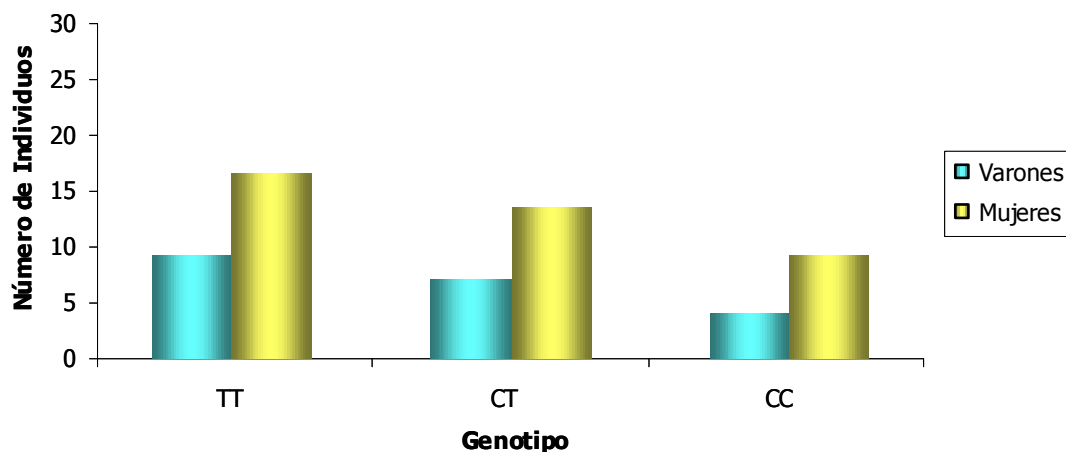
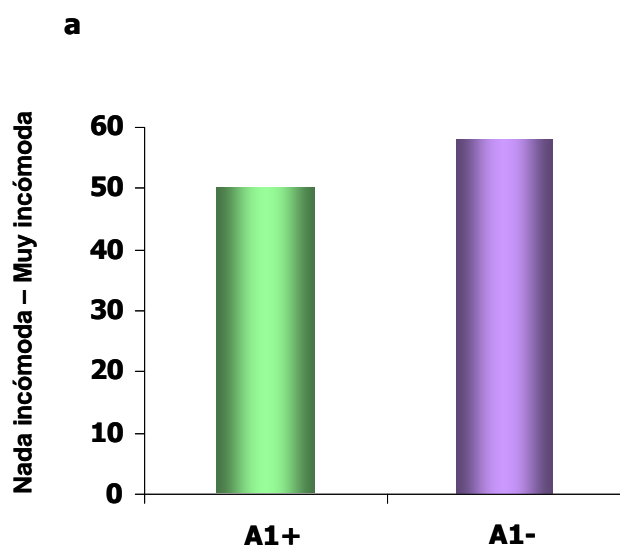
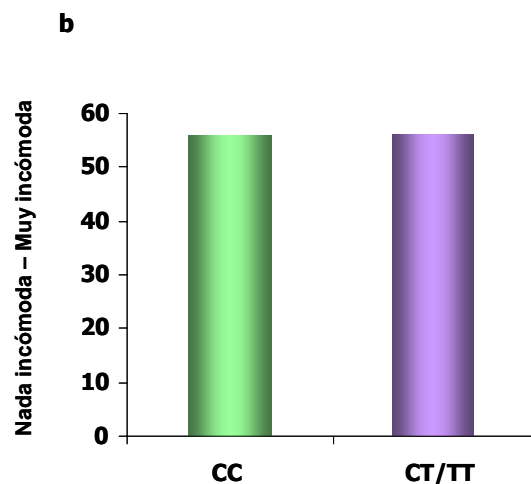


Figura 22. Distribución del polimorfismo C957T en el grupo experimental B

### 3.6.2 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa

Se excluyeron, para el análisis, los datos de 4 participantes que estaban familiarizados con parte de las imágenes emocionales utilizadas. Los portadores del genotipo A1+ del SNP *TaqIA* consideraron menos “incómodas” las imágenes con carga afectiva negativa (que muestran daño, peligro o sufrimiento) que los portadores del genotipo A1- ( $t_{51} = 2.308$ ;  $p = .012$ ). Sin embargo, en el caso del SNP C957T, la diferencia entre los portadores del genotipo CC y los portadores de los genotipos CT/TT no resultó significativa ( $t_{51} = 0.054$ ;  $p = .479$ ).





**Figura 23. Media (± ETM) de la valoración de imágenes emocionales en la dimensión “poco incómoda” – “muy incómoda” en función del genotipo para *ANKK1* (a) y *DRD2* (b) .**

### 3.6.3 Prueba de aprendizaje evaluativo

Por lo que respecta al SNP *TaqIA*, la interacción tipo de cara (emparejada con imágenes agradables, emparejada con imágenes neutras, emparejada con imágenes desagradables) x genotipo (A1+, A1-) resultó significativa ( $F_{2, 110} = 8.777$ ;  $p = .000$ ). A su vez, la interacción tipo de cara (emparejada con imágenes agradables, emparejada con imágenes neutras) x genotipo (A1+, A1-) también resultó significativa ( $F_{1, 55} = 10.801$ ;  $p = .002$ ). En cambio, la interacción tipo de cara (emparejada con imágenes neutras, emparejada con imágenes desagradables) x genotipo (A1+, A1-) no resultó significativa ( $F_{1, 55} = 1.524$ ;  $p = .222$ ). Los portadores del genotipo A1+ consideraron más agradable la cara emparejada con imágenes agradables que la cara emparejada con imágenes desagradables ( $t_{14} = 2.803$ ;  $p = .007$ ). También consideraron más agradable la cara emparejada con imágenes agradables que la cara emparejada con imágenes neutras ( $t_{14} = 2.756$ ;  $p = .008$ ). En el caso de los portadores del genotipo A1- la diferencia entre la valoración de la cara emparejada con las imágenes agradables y la cara emparejada con las imágenes desagradables no resultó significativa ( $t_{14} = 1.276$ ;  $p = .105$ ).

Por lo que respecta al SNP C957T, la interacción tipo de cara (emparejada con imágenes agradables, emparejada con imágenes neutras, emparejada con imágenes desagradables) x genotipo (CC, CT/TT) no resultó significativa ( $F_{2, 110} = 0.307$ ;  $p = .736$ ).

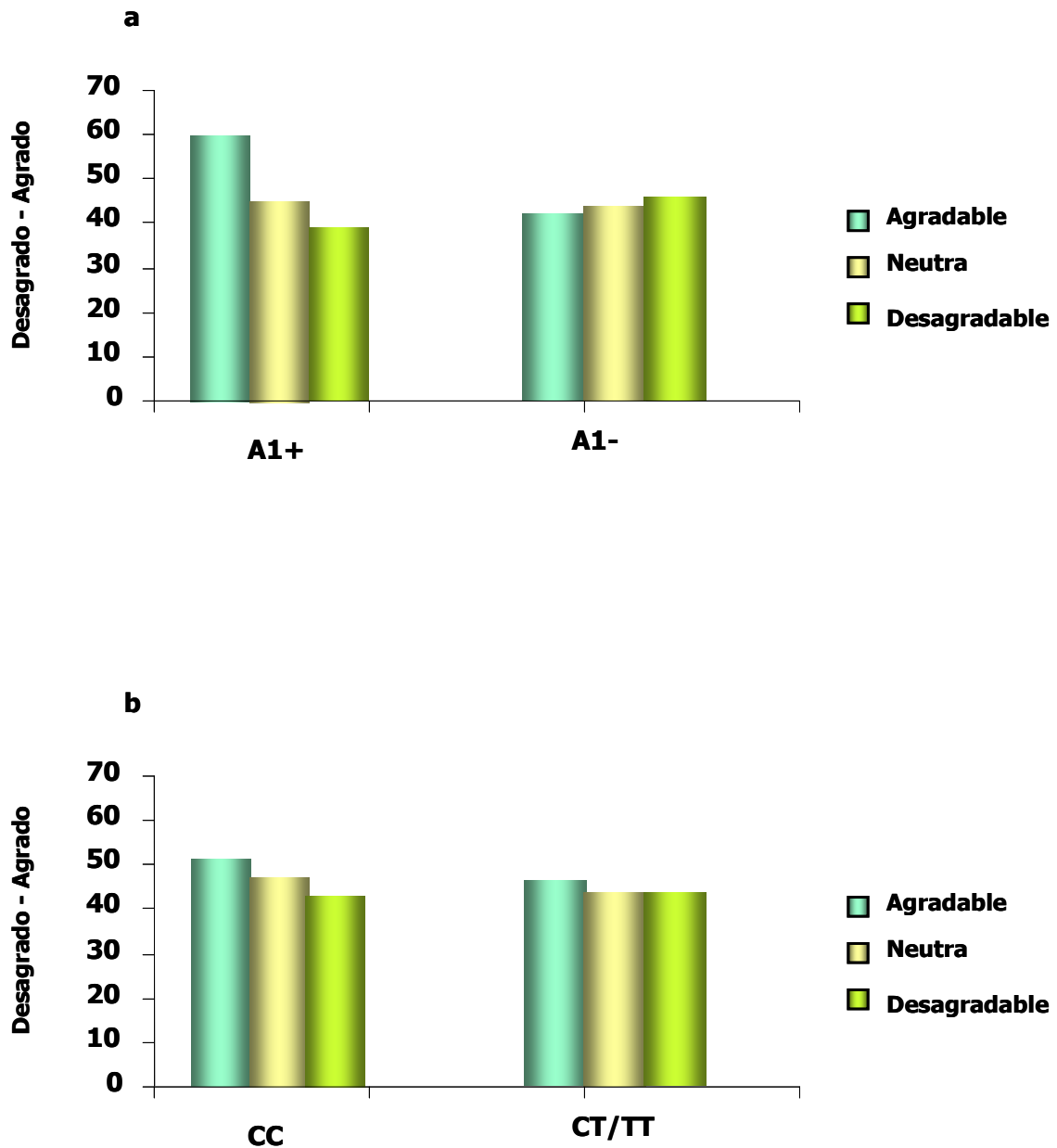


Figura 24. Media de la valoración de caras emparejadas con imágenes agradables, neutras y desagradables, en función del genotipo para *ANKK1* (a) y *DRD2* (b).

## **3.7 DISCUSION DEL EXPERIMENTO 2**

### **3.7.1 Prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa**

Por lo que respecta al SNP *TaqIA*, los portadores del genotipo A1+ consideraron menos incómodas las imágenes que mostraban daño peligro o sufrimiento que los portadores del genotipo A1-. No hubo diferencias significativas, sin embargo, respecto a esta valoración entre los genotipos CC y CT/TT del SNP C957T. Se confirman, pues, los resultados obtenidos en el primer experimento, lo cual da consistencia a nuestros hallazgos de asociación entre el SNP *TaqIA* del gen *ANKK1* y las diferencias en la valoración de imágenes con carga afectiva negativa. La replicación de esta asociación encontrada en una muestra independiente podría indicar que las variaciones del gen *ANKK1* asociadas previamente a rasgos psicopáticos también están ligadas a los fenómenos biológicos que subyacen en la visualización de imágenes con carga afectiva negativa, por lo que podría considerarse un endofenotipo asociado a la psicopatía y otros trastornos. Al igual que en el experimento 1, no se encuentra relación del genotipo CC del SNP C957T con los resultados en esta prueba, lo que podría confirmar la ausencia de asociación entre variaciones del gen *DRD2* y la visualización de imágenes con carga afectiva negativa.

### **3.7.2 Prueba de aprendizaje evaluativo**

Los portadores del genotipo A1+ del SNP *TaqIA* consideran más agradables las caras presentadas previamente con imágenes agradables que las caras presentadas con imágenes desagradables. En cambio, los portadores del genotipo A1- no muestran diferencia significativa en la valoración de las caras asociadas con imágenes agradables y las asociadas con imágenes desagradables. La interacción tipo de cara (emparejada con imágenes agradables, emparejada con imágenes desagradables) x genotipo resultó significativa.

El aprendizaje evaluativo supone el cambio en el nivel de agrado y desagrado de un estímulo, en función de su asociación previa con otro estímulo positivo o negativo. De tal forma que el primero, al ser presentado conjuntamente, adquiere el valor emocional del segundo. Por tanto, parecería que existe un mayor aprendizaje evaluativo en los individuos portadores de los genotipos de riesgo A1+ para la psicopatía. Estos resultados no son coherentes ni con los resultados que parecían

avanzar investigaciones anteriores (Ponce y cols., 2007), ni con las hipótesis formuladas, ni con los resultados obtenidos en la primera prueba. Por una parte, en la prueba de valoración de imágenes con carga afectiva negativa se demuestra que para los A1+ lo negativo no es tan negativo. Además, en la realización de esta prueba la valoración en términos de agrado-desagrado del rostro asociado a un estímulo visual previo, se lleva a cabo inmediatamente después del proceso de asociación. Por lo que, hablaríamos más bien de un proceso a corto plazo, y no de un aprendizaje como retención de información a largo plazo, como en experimentos previos de nuestro grupo de investigación (Ponce y cols., 2007). En cualquier caso, existe una influencia de factores genéticos en el rendimiento de esta prueba, es decir, en la respuesta emocional dada a las imágenes, independientemente si esta respuesta se debe a una tendencia a valorar el entorno o a aprender a valorarlo de una forma determinada.

## **Discusión General**

En este trabajo hemos estudiado diferentes fenómenos relacionados con el aprendizaje emocional y hemos tratado de establecer asociaciones con genes que, por una parte, están implicados en el funcionamiento del sistema dopaminérgico; y, por otra, desde el punto de vista clínico, previamente habían sido asociados a patologías donde se cree que existe un déficit subyacente en el aprendizaje emocional, como es la psicopatía. En este sentido, escogimos los genes *DRD2*, que codifica para el receptor dopaminérgico D2; y su polimorfismo CC, que se considera de riesgo para la psicopatía; y el gen *ANKK1* que codifica para una nueva kinasa, que se sabe que está implicada en el funcionamiento del sistema dopaminérgico; y cuyo polimorfismo *TaqIA* también está relacionado con una mayor vulnerabilidad a desarrollar trastornos psicopáticos.

#### **4.1 La valoración de imágenes con carga afectiva negativa se asocia al polimorfismo *TaqIA* del gen *ANKK1***

En dos experimentos que valoraban el mismo fenómeno en muestras independientes, encontramos que los portadores del genotipo A1+ (*TaqIA*) asignaron un valor más bajo que los portadores del genotipo A1- a las imágenes con carga afectiva negativa dentro de la dimensión poco incómoda – muy incómoda.

El genotipo A1+ presenta una alta incidencia en sujetos con psicopatía (Ponce y cols., 2003, 2008; Jiménez-Arriero y cols., 2004; Hoenicka y cols., 2007); que desde el punto de vista emocional se caracterizan por la insensibilidad ante el dolor y el sufrimiento ajeno, por su crueldad, la ausencia de remordimientos y frialdad (Factor 1 de la escala de psicopatía PCL-R de Hare) (Hare, 1991). Puesto que en nuestro estudio, los sujetos portadores del genotipo de riesgo para la psicopatía (A1+) valoran las imágenes de daño potencial y sufrimiento ajeno como menos incómodas, con respecto a los A1-, se podría deducir que esta variante genética podría estar asociada a los rasgos mencionados para estos individuos y también, a endofenotipos implicados en la psicopatía, como sería, para este caso, la ausencia de empatía, como indiferencia ante el sufrimiento de los demás.

Con respecto a la ausencia de empatía, se cree que la crueldad manifestada por los sujetos diagnosticados de psicopatía y la falta de remordimientos se debe a un aprendizaje social deficitario, resultado de un procesamiento del aprendizaje emocional deficiente, debido a una incapacidad para experimentar o apreciar el significado emocional de los estímulos como lo hacen los no-psicópatas, sobretudo en cuanto a estímulos negativos se refiere (Patrick y cols., 1994) lo que conduce a alteraciones en los procesos de condicionamiento, ya que el sufrimiento del otro no se siente como

propio y, por lo tanto, no actúa como estímulo incondicionado aversivo (Kiehl y cols., 2001; Singer y cols., 2004). En resumen, esta incapacidad de los psicópatas a sentir como propio el dolor ajeno es lo que ocasiona el deterioro en los mecanismos de condicionamiento aversivo, cuyo procesamiento recae en la amígdala (Schneider y cols., 2000); derivando en una ausencia de culpa y falta de remordimientos ante el sufrimiento del otro.

La asociación entre el genotipo A1+ y la valoración de imágenes con carga afectiva también puede relacionarse con otras características presentes en la psicopatía. Respecto de la subestimación del peligro potencial de una situación ambiental determinada, estos resultados son coherentes con algunos estudios que han sugerido que el genotipo A1+ está asociado a la "ineficacia del sistema de recompensa" (Bowirrat y cols., 2005; Althaus y cols., 2009). Berman y cols., 2003, encontraron que los portadores de los genotipos A1+ manifestaban una menor evitación del daño, que los portadores del genotipo A1-. Klein y cols., 2007; encontraron que los portadores del genotipo A1+ tienen mayor dificultad para evitar situaciones/acciones que conllevan una consecuencia negativa. De aquí que los portadores del genotipo A1+ se impliquen en comportamientos y conductas de riesgo. Estos autores concluyeron que la disminución en la densidad de receptores de dopamina en el estriado podría dar lugar a una incapacidad para retener las características negativas de situaciones dañinas o aversivas, derivando en una dificultad para aprender de los errores. Tomando en cuenta nuestros resultados, podríamos proponer que esta incapacidad para aprender de los errores pueda ser consecuencia de una atribución a los estímulos ambientales alterada en la amígdala, en la cual se sabe que participa la dopamina (Pezze y Feldon, 2004; Pérez de la Mora y cols., 2010); y no exclusivamente a un "sistema de recompensa defectuoso", como afirman estos autores (Bowirrat y cols., 2005; Althaus y cols., 2009; Klein y cols., 2007).

Nuestro resultado también es congruente con los datos psicofisiológicos acerca de la modulación del reflejo de sobresalto en individuos psicópatas, que hipotéticamente tendrían esta respuesta menor por el impacto emocional de imágenes con carga afectiva (Pastor y cols., 2003; Levenston y cols., 2000). Estos hallazgos han sido atribuidos a que los psicópatas presentan alteraciones en el funcionamiento de la amígdala durante el procesamiento emocional (Schneider y cols., 2000; Kiehl y cols., 2001; Sobhani y Bechara, 2011; Bocardi y cols., 2011). Todos estos estudios que



analizan el procesamiento afectivo en sujetos con psicopatía son consistentes con una relación entre el aprendizaje emocional y la amígdala.

El estudio de pacientes con diversas patologías ha revelado la presencia de alteraciones en el rendimiento de la valoración de imágenes con carga afectiva negativa. Por ejemplo, al ser comparados con controles sanos, sujetos con TEPT (Wolf, Miller y McKinney, 2009), y sujetos sometidos a privación del sueño (Tempesta y cols., 2010); valoraban las imágenes negativas como más negativas. En el caso de pacientes con TBP, a la hora de valorar subjetivamente imágenes, mostraban un procesamiento cortical más elaborado de las imágenes aversivas que los controles (Marissen y cols., 2010). En contraste, el estudio de la valoración de imágenes en pacientes con TDAH (Herpetz y cols., 2005), reveló una hiporresponsabilidad psicofisiológica ante las imágenes negativas.

Desde un punto de vista neurobiológico la amígdala y la CPF se activan ante la visualización de imágenes negativas (Britton y cols., 2006; Phan y cols., 2006; Shah y cols., 2009; Sakaki y cols., 2011). Se sabe que estas regiones cerebrales están interconectadas (Charara y Grace, 2003), de forma que alteraciones en una de ellas pueden verse reflejadas en la otra; bien como consecuencia, bien como causa, o como un efecto de propagación de la información, de tal forma que, si ante imágenes negativas se produce un aumento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Levita y cols., 2001; Martínez y cols., 2008) cabe esperar que las mismas neuronas que parten del ATV, que también inervan la amígdala (Glowinski y cols., 1973; Laviolette, 2007), modulen la función de ésta, liberando dopamina en la ABL y NCA, aunque hoy en día se desconoce cómo es exactamente esta modulación. En cualquier caso, se sabe que existen receptores dopaminérgicos en la ABL y NCA (Ito y cols., 2008; Pinto y Sesack, 2008; Muller y cols., 2009; Muly y cols., 2009; Pérez de la Mora y cols., 2010), que modulan, de una forma u otra, la función que ésta realiza en la atribución del tono emocional a un estímulo. Por lo tanto, las variantes genéticas implicadas en el funcionamiento del sistema dopaminérgico en el cerebro como sería el polimorfismo *TaqIA*, influirán en la expresión de estos receptores y, por lo tanto, en su función. Esto es lo que se ha demostrado en este trabajo: el importante papel de la dopamina y la implicación del sistema dopaminérgico, a través probablemente de su acción sobre la amígdala, en la valoración de estímulos ambientales.

Hoy en día, se sabe que el polimorfismo *TaqIA* se asocia a diferencias funcionales del sistema dopaminérgico, que no tienen que ver con la densidad de receptores, sino, más bien, con la ratio de expresión de isoformas de este receptor y

con la síntesis de dopamina. En concreto, el SNP *TaqIA* es un marcador de la ratio de las isoformas de los receptores dopaminérgicos D2, donde el genotipo A1+ se asocia a una disminución de la expresión del autorreceptor, respecto del receptor postsináptico (Zhang y cols., 2007). Esta disminución del autorreceptor, a su vez, conduce a un aumento en la síntesis de dopamina (Klein y cols., 2007), también asociado a este genotipo (Laakso y cols., 2005). Laakso y cols., 2005; encontraron que los portadores del alelo A1 manifiestan un aumento en la actividad de la LAAD, Dopa-descarboxilasa, que es una enzima fundamental para la síntesis de dopamina. Por tanto, se podría especular que la variación de dopamina en la amígdala asociada al genotipo A1+ podría estar relacionado con una dificultad para la atribución de la valencia negativa a los estímulos ambientales aversivos.

La consistencia de la asociación de variaciones de *ANKK1* con la valoración de imágenes afectivas con carga negativa contrasta con la ausencia de efecto por variaciones del gen *DRD2*. La cuestión de que no se hayan obtenido resultados significativos para el genotipo de riesgo CC de *DRD2*, sugiere que esta variable genética se podría asociar a otros rasgos endofenotípicos de la psicopatía (como los encontrados en Huertas y cols., 2010), y confirma la idea de que pueden haber rasgos nucleares asociados a estos genotipos, sin que haya psicopatología evidente. El hecho de que los genotipos A1+ y CC de riesgo se expresen juntos en la psicopatía (Ponce y cols., 2008) se ha interpretado como indicación de una posible interacción entre sus productos génicos o un potenciación de las variaciones funcionales a que dé lugar cada uno de ellos. Por ello, el hecho de que uno se asocie con unos rasgos determinados y el otro se asocie con rasgos diferentes indica que cada uno de ellos tiene un efecto funcional distinto sobre el proceso que estamos estudiando. Esta suposición se ve apoyada por el débil desequilibrio de ligamiento entre los dos polimorfismos *TaqIA* y C957T, lo que indica que a pesar de la cercanía de estas dos variantes genéticas se comportan de manera independiente y las consecuencias sobre el sistema dopaminérgico son muy distintas. Hay datos previos que así lo avalan. Huertas y cols., 2010; encontraron que el SNP C957T, pero no el SNP *TaqIA*, está asociado a una menor adaptación de la respuesta de conductancia de la piel al EC cuando la amenaza del estímulo incondicionado aversivo persiste y a un efecto de priming aversivo más marcado. A su vez, se han reportado estudios con asociaciones positivas para el SNP *TaqIA* que son negativas para C957T. Por ejemplo, los individuos portadores del genotipo A1+ del SNP *TaqIA* podrían mostrar un mayor aprendizaje evaluativo que los portadores del genotipo A1-, sin que se encontraran diferencias significativas para el

SNP C957T (Ponce y cols, 2007). Es decir, los resultados previos y los de este trabajo apoyan la hipótesis de que cada uno de ellos tiene que ver con elementos diferentes del aprendizaje que por sí solo puede no llegar a tener una expresión clínica, pero que cuando están juntos se potencian, lo cual es consistente con los hallazgos previos de que ambos genotipos de riesgo (A1+ y CC) se asociaban con psicopatía sólo cuando estaban presentes de forma conjunta, sin que ninguno de ellos por separado determinará mayor riesgo que la ausencia de ambos (Ponce y cols., 2008). Los genes *DRD2* y *ANKK1* están claramente implicados en la función dopaminérgica (Cohen y cols., 2005; Zhang y cols., 2007; Laakso y cols., 2005, Garrido y cols., 2011), con lo cual también a nivel biológico molecular es entendible que la variación de cada uno de ellos por si sola pueda tener un efecto sobre un rasgo definido pero que juntas el efecto se multiplique dando lugar a un desorden e incluso a un trastorno mental.

Resumiendo, la presencia del genotipo A1+ en sujetos sanos podría ser uno de los factores de vulnerabilidad implicados en la regulación de las emociones negativas, que junto a otros factores biológicos y ambientales podría facilitar la vulnerabilidad para la manifestación de actitudes de crueldad e insensibilidad ante el sufrimiento del otro en determinadas situaciones, o bien, a implicarse en conductas de riesgo, por su incapacidad para ver el peligro, pues no resulta tan aversivo. El genotipo A1+ podría estar implicado en la intensidad de nuestras emociones ante un evento negativo o a la facilidad con que adquirimos sensaciones de agrado o desagrado a lo largo de nuestra vida ante los estímulos de nuestro medio. Por lo tanto, se especula que el aprendizaje emocional se ve afectado por variaciones dopaminérgicas relacionadas con el polimorfismo *TaqIA* provenientes de su asociación con una expresión diferencial de las isoformas del receptor D2 y de diferencias en la síntesis dopaminérgica amigdalina y CPFm.

#### **4.2 El *priming* afectivo no se asocia a los SNPs *TaqIA* de *ANKK1* y C957T de *DRD2***

El *priming* afectivo no se asoció a ninguna de las variables genéticas estudiadas en este trabajo. Aunque los resultados de un menor efecto de las imágenes con carga afectiva negativa en los portadores del genotipo A1+ hacían esperable que se reflejara esta misma asociación en el fenómeno de *priming* afectivo, no se obtuvieron diferencias entre estos y los portadores del genotipo A1- en el rendimiento de la prueba.

El resultado obtenido en la tarea previa indicaba que los portadores del genotipo A1+ valoraban los estímulos negativos como menos aversivos que los portadores del genotipo A1-. Según estos resultados, se postularía la hipótesis de que en los portadores del genotipo A1+ los estímulos negativos inducirían un menor efecto de priming sobre el procesamiento de los estímulos subsiguientes, ya que al exhibir una menor respuesta afectiva a los estímulos negativos, no se producirían los efectos de facilitación e interferencia esperados. Sin embargo no se obtuvieron diferencias entre estos y sus respectivos homónimos en el rendimiento de la prueba; o, al menos, nuestro experimento no ha sido capaz de demostrar la existencia de dicha diferencia. Por lo tanto, no se puede concluir en base a estos datos que el SNP *TaqIA* ni el SNP C957T estén implicados en la modulación del paradigma de *priming* afectivo.

Se han hecho numerosas investigaciones empleando este paradigma en sujetos controles y en pacientes. Blair y cols. (2006) encontraron que los sujetos psicópatas, no mostraban este efecto de *priming* afectivo que sí era manifestado por sujetos controles. Esto es, que no manifestaron una facilitación (ventaja o disminución en el TR) o interferencia (aumento del TR) significativa en los ensayos afectivamente congruentes o incongruentes, respectivamente. Aparte de la psicopatía, esta tarea se ha visto afectada en varios trastornos (Dai y Feng, 2011; Blair y cols., 2006; Kerns, 2005; Maier y cols., 2003; Padovan y cols., 2001), con lo cual probablemente existen numerosos elementos influyentes en su ejecución. De nuestros resultados no puede extraerse que cada uno de estos genotipos por sí solo pueda afectar al fenómeno de *priming*. Quizás este paradigma sí podría considerarse un endofenotipo asociado a la psicopatía, pero no asociado a estas variantes genéticas.

Debido a la distribución de genotipos en nuestra muestra, no eran esperables diferencias de gran magnitud. En nuestra muestra sólo 5 individuos portaban al mismo tiempo ambos genotipos de riesgo. En el estudio previo en población alcohólica de Ponce y cols., 2008; se encontró que era precisamente entre los individuos que portaban simultáneamente ambos genotipos de riesgo en los que había una mayor proporción de individuos con rasgos psicopáticos, mientras que entre los que portaban uno sólo, cualquiera que fuese de ellos, no había una proporción mayor de individuos psicopáticos que entre los que no portaban ninguno de los dos. La práctica totalidad de la muestra aquí estudiada porta sólo uno o ninguno de los genotipos de riesgo, por lo que no presentan el genotipo completo asociado a la psicopatía clínica, lo que, además, es lógico, dado que se trata de una muestra de controles sanos. De aquí se extrae que las diferencias observadas entre los portadores de las diferentes variantes

pueden ser más sutiles que las que se han descrito al comparar psicópatas clínicos, la mayoría de las veces reclutados entre población reclusa, y sujetos control evaluados para descartar la presencia de rasgos psicopáticos.

Además, es posible que las características técnicas de nuestra prueba hagan que sea insuficiente para detectar dichas diferencias. Por ejemplo, en esta prueba se han utilizado estímulos verbales, que podrían tener un impacto menor, dando lugar también a un rango de diferencias más bajo, en comparación con las imágenes visuales de la tarea anterior. Tal vez, el procesamiento lingüístico recaiga en mayor medida en otras regiones de mayor elaboración cognitiva, en comparación con la realizada en la amígdala, quizás más primitiva y directa que aquella que se requiera para la lectura y comprensión de palabras y su posterior atribución emocional. Otra hipótesis, en esta misma línea, afirma que el procesamiento de la corteza prefrontal podría ser capaz de compensar el efecto del priming afectivo de forma que no llegara a manifestarse una alteración. Kiehl y cols., 2001; encontraron en sujetos psicópatas un aumento de la actividad prefrontal que compensaba una disminución de la actividad amigdalina, ante una tarea de memorización de palabras afectivas. El impacto afectivo afecta el procesamiento cognitivo, pero la CPF podría realizar un sobreesfuerzo capaz de compensarlo. Si en individuos psicópatas se da esta compensación (Kiehl y cols., 2001), es de entender que en individuos no psicópatas y además estudiantes, que se deduce tienen un procesamiento cognitivo bien entrenado, pueda producirse una completa compensación cognitiva.

#### **4.3 La identificación de expresiones emocionales no se asocia a los SNPs**

##### ***TaqIA de ANKK1 y C957T de DRD2***

Tampoco hemos encontrado relación de los polimorfismos estudiados con la presencia de diferencias en la capacidad de identificación de expresiones emocionales, lo que se hipotetizaba en base a la asociación de los mismos con la presencia de rasgos psicopáticos (Ponce y cols., 2008) , y a datos previos respecto a alteraciones en este tipo de pruebas en psicópatas (Marsh y Blair, 2008; Eisenbarth y cols. 2008).

Las expresiones emocionales nos informan del estado emocional que experimentan los individuos en respuesta a un estímulo determinado. A partir del análisis de las expresiones faciales de los demás, podemos comprender y predecir su conducta. La capacidad de identificar las expresiones emocionales en los demás es básico para la interacción social, ya que nos permite inferir el estado interno de los demás a través de estas claves externas, como son las expresiones faciales; y, a partir

de ellas, dirigir nuestra conducta de tal forma que los demás no se vean perjudicados. Marsh y cols. (2007), afirmaron que la tendencia a embarcarse en conductas de carácter prosocial estaba asociada a la habilidad de interpretar correctamente el miedo en las expresiones faciales. Esta habilidad para deducir el estado interno de los demás no sólo se adquiere a través del aprendizaje social, sino que también depende de la carga genética del sujeto que percibe.

El paradigma de reconocimiento de expresiones emocionales ha sido ampliamente estudiado en el análisis del trastorno antisocial de la personalidad y psicopatía (Blair, Colledge, Murray, y Mitchell, 2001). Se ha evidenciado que los psicópatas manifiestan dificultades para el reconocimiento expresiones emocionales.

Se ha visto que el reconocimiento de expresiones emocionales está deteriorado en diversos trastornos, como esquizofrenia (Kohler y cols., 2003), trastornos del espectro autista (Bolte y Poustka, 2003), depresión (Leppanen, 2006), trastornos de ansiedad (Montagne y cols., 2006; Simonian, Beidel, Turner, Berkes, y Long, 2001) trastorno bipolar de la personalidad (Domes y cols., 2009; Levine y cols., 1997; Wagner y Linehan, 1999); así como trastornos neurodegenerativos, como Alzheimer y Parkinson (Kohler y cols., 2005; Sprengelmeyer y cols., 2003). El hecho de que este fenómeno se manifieste en diversos trastornos, sugiere que el déficit en el reconocimiento de expresiones emocionales se debe a varias causas y no a una alteración específica de un trastorno o aspecto psicopatológico determinado.

#### **4.4 El aprendizaje evaluativo se asocia al SNP *TaqIA* de *ANKK1***

En esta prueba los sujetos portadores del genotipo A1+ valoraron como más desagradables las caras previamente asociadas a imágenes con contenido afectivo negativo que las caras asociadas a imágenes con contenido afectivo positivo.

Dado que se propone que en los individuos con rasgos psicopáticos habría un menor aprendizaje evaluativo, en este experimento se había hipotetizado que los portadores de los genotipos asociados a la psicopatía mostrarían dicho efecto, medido a través de la congruencia en la valoración afectiva de un estímulo (rostro con expresión neutra) asociado previamente a un estímulo negativo (imagen con carga afectiva negativa). Una primera revisión superficial de nuestros resultados parece indicar lo contrario: los portadores del alelo A1 valoran de forma más negativa las caras asociadas a imágenes negativas que las previamente asociadas a imágenes positivas. Sin embargo, difícilmente puede concluirse que esta respuesta sea realmente consecuencia de un proceso de aprendizaje emocional, ya que no sólo los resultados

son incongruentes con las hipótesis, sino también con los resultados obtenidos en la primera prueba. Debe recordarse que las imágenes negativas, en la tarea de valoración de imágenes con carga afectiva negativa, habían sido valoradas como menos incómodas por los portadores del genotipo A1+, por lo que no resulta congruente que, siendo menos efectivas como estímulo incondicionado, ya que precisamente a ellos las imágenes aversivas les resultan menos incómodas, la diferencia en el efecto de aprendizaje sea mayor. Es decir, la primera incongruencia se debe al hecho de que para los A1+ lo negativo no es tan negativo, por lo tanto no podría hablarse de un efecto de aprendizaje evaluativo en estos sujetos. Además, en la realización de esta prueba la valoración en términos de agrado-desagrado del rostro asociado a un estímulo visual previo, se lleva a cabo inmediatamente después del proceso de asociación. Por lo que, hablaríamos más bien del efecto de la información retenida durante un período corto de tiempo, y no de un aprendizaje como retención de información a largo plazo. Dado el escaso margen de tiempo entre la asociación y la evaluación, es factible que en la valoración que hacen los individuos tenga mayor peso el efecto de recuerdo a corto plazo que el impacto emocional que haya producido. En este sentido, las diferencias encontradas podría ser el resultado de una respuesta por deseabilidad, desde el recuerdo consciente del sentido de dicha asociación. Esto sí sería congruente con las conclusiones que parecían derivarse del estudio de Ponce y cols (2007). En este estudio preliminar, mediante una prueba de Aprendizaje Evaluativo, se encontró que los individuos portadores del genotipo A1- del SNP *TaqIA* valoraban más negativamente las imágenes de rostros asociados con un shock eléctrico en una primera fase realizada varios días antes, en comparación con imágenes de caras asociadas a un tono neutro. Por el contrario, los portadores del genotipo A1+ valoraban ambas caras de forma semejante. Este resultado les llevó a postular que los A1+ manifestaban una alteración en los procesos de aprendizaje evaluativo, que se reflejaba en su dificultad para discriminar las caras que habían sido previamente asociadas al shock eléctrico frente a las caras que habían sido previamente asociadas al estímulo aversivo (cara-shock versus cara-tono), es decir, un problema para aprender las asociaciones EC-EI. Sin embargo, la diferencia entre los portadores del genotipo A1- y los portadores del genotipo A1+ no alcanzó el nivel de significación cuando se amplió la muestra, como se ha dicho. Posteriormente, en este mismo estudio, tras varios días, se les pidió a los mismos sujetos que valoraran las caras en términos de agrado y desagrado. Estas caras, que en el experimento anterior se habían presentado con una expresión neutra, ahora manifestaban expresiones de

alegría y enfado. Los A1- consideraron las caras que habían sido asociadas al shock en el experimento anterior como menos agradables que las caras asociadas al tono. En contraste, A1+ no consideraron las caras asociadas al estímulo negativo como más desagradables. Ambos grupos consideraron las caras de enfado como más desagradables que las de alegría. De forma llamativa, se obtuvo que la diferencia en la valoración en términos de desagrado-agrado entre las caras con expresión de alegría y de enfado era mayor en los A1+ que en los A1-, siendo esta diferencia significativa. Esto sugirió que los portadores del genotipo de riesgo A1+ se guiaban en menor medida que los A1- por el contenido afectivo de la cara, adquirido por la experiencia previa, es decir las asociaciones del primer experimento; y en mayor medida por un indicio externo objetivo como es la expresión. En otras palabras, el hecho de que la respuesta de los individuos portadores del genotipo A1+ esté determinada por las características objetivas del estímulo y no su componente emocional aprendido, sería congruente con lo observado en el experimento actual en el que los portadores de dicho genotipo hayan respondido en función de un factor de deseabilidad al recordar qué caras habían sido asociadas a imágenes negativas, sin que en ellos hubiera tenido impacto el efecto de contraste que se observa entre los A1-. En los A1- esta asociación no sólo es menor, sino que, de hecho, se produce en sentido inverso, lo que indica que podría deberse a un efecto de contraste, al valorar como más agradable los rostros de expresión neutra emparejados con imágenes negativas, adquiriendo un tono afectivo más positivo por contraste. Por tanto, ya sea por deseabilidad, por efecto de contraste o ambas; se ha visto que existen diferencias significativas entre los portadores de los genotipos A1+ y A1-. Sería necesario aclarar específicamente qué es lo que produce el A1+, para conocer la fisiopatología emocional común a las dos pruebas, asociada a este genotipo. Por tanto, queda por seguir profundizando en el diseño de herramientas experimentales para investigar qué es lo que determina este polimorfismo y ver realmente cuál es el endofenotipo asociado al genotipo A1+.



## **Síntesis de la discusión**

Después de que Ponce y cols., 2008; encontraran que los genes *ANKK1* y *DRD2* se asociaban a rasgos psicopáticos en pacientes alcohólicos, ambos trastornos caracterizados por alteraciones en los procesos de aprendizaje emocional, nos propusimos averiguar si estas variantes genéticas estaban vinculadas a endofenotipos más específicos implicados en el aprendizaje emocional. Para ello analizamos los polimorfismos *TaqIA* del gen *ANKK1* y C957T del gen *DRD2*, en personas “sanas”, y encontramos que dichos polimorfismos, que codifican para proteínas implicadas en el sistema dopaminérgico, ejercen un impacto diferencial sobre fenómenos de evaluación afectiva y aprendizaje emocional relacionados con el funcionamiento de la amígdala.

Se entiende que muchas valoraciones de determinados acontecimientos o estímulos sean aprendidos. Sin embargo, otras muchas son innatas, es decir, que existen variables genéticas que modulan este condicionamiento afectivo, haciendo más fácil la tendencia a asociar afectivamente estímulos conjuntamente presentados. Cada genotipo influye de forma independiente en diferentes fenómenos relacionados con el aprendizaje. De forma específica, en nuestro estudio se encontró que el SNP *TaqIA* de *ANKK1* se asocia a diferencias significativas en la “evaluación de imágenes con carga afectiva negativa”. En contraste, el SNP C957T del gen *DRD2* no se asoció a ninguna prueba antes mencionada. Este hecho muestra que cada gen, y por tanto su proteína, por separado, tiene un impacto diferente sobre los procesos de aprendizaje que influye en la aparición de diferentes rasgos específicos, mas no en un trastorno general. Por lo tanto, se ha visto cómo el SNP *TaqIA* del gen *ANKK1* influye en la alteración de la percepción de imágenes emocionales, pudiendo considerarse esta variación como endofenotipo de las variaciones en el sistema dopaminérgico causados por esta variante genética.

Este estudio es consistente con el postulado de que la dopamina incide en el funcionamiento y en la plasticidad de la amígdala, ya que diferencias en la expresión del gen *ANKK1*, da lugar a diferencias en el procesamiento emocional, lo que es observado a través del rendimiento alterado obtenido en estas pruebas psicológicas por los portadores del genotipo A1+ del SNP *TaqIA* del gen *ANKK1*. El SNP *TaqIA* del gen *ANKK1* en sujetos voluntarios “sanos”, por tanto, se asocia a diferencias emocionales que han sido previamente descritas en psicopatía.

## **Conclusiones**

1. Los portadores del genotipo de riesgo A1+ del SNP *TaqIA* del gen *ANKK1* perciben como menos incómodas las imágenes con carga emocional negativa.
2. No hay asociación entre el genotipo de riesgo CC del SNP C957T del gen *DRD2* y la valoración de imágenes con carga afectiva negativa
3. No hay asociación entre el genotipo de riesgo A1+ del SNP *TaqIA* del gen *ANKK1* ni el genotipo de riesgo CC del SNP C957T del gen *DRD2* con el priming afectivo.
4. No hay asociación entre el genotipo de riesgo A1+ del SNP *TaqIA* del gen *ANKK1* ni el genotipo de riesgo CC del SNP C957T del gen *DRD2* con la identificación de expresiones emocionales
5. Los sujetos portadores del genotipo A1+ valoraron como más agradables las caras previamente asociadas a imágenes con contenido afectivo positivo en comparación con las caras asociadas previamente a imágenes con contenido afectivo negativo. Dado que estos individuos valoran como menos incómodas dichas imágenes negativas, no puede atribuirse a un efecto de aprendizaje sino a una respuesta por deseabilidad mientras que en los A1- valorarían como más positivas dichas caras por un efecto de contraste.
6. El genotipo A1+ se asocia con diferencias en la valoración de estímulos afectivos, que pueden relacionarse con variaciones en los procesos de aprendizaje emocional asociados a condiciones como la psicopatía.

## **Bibliografía**

- Abril A, Ambrosio E, de Blas M<sup>a</sup>R, Caminero AA, Garcia MC, de Pablo JM, Sandoval E (1999) Fundamentos biológicos de la conducta. Madrid. Ed Sanz y Torres
- Adolphs R (2007) Looking at other people: mechanisms for social perception revealed in subjects with focal amygdala damage. *Novartis Found Symp* 278:146-159; discussion 160-144, 216-121
- Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D (2002) Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *J Cogn Neurosci* 14:1264-1274
- Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, Tranel D, Schyns P, Damasio AR (2005) A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 433:68-72
- Adolphs R, Spezio M (2006) Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Prog Brain Res* 156:363-378
- Adolphs R, Tranel D (1999) Preferences for visual stimuli following amygdala damage. *J Cogn Neurosci* 11:610-616
- Adolphs R, Tranel D (2003) Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. *Neuropsychologia* 41:1281-1289
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372:669-672
- Aggleton JP, Vann SD, Oswald CJ, Good M (2000) Identifying cortical inputs to the rat hippocampus that subserve allocentric spatial processes: a simple problem with a complex answer. *Hippocampus* 10:466-474
- Allen CT y Janiszewski CA (1989) Assessing the Role of Contingency Awareness in Attitudinal Conditioning With Implications for Advertising Research. *Journal of Marketing Research*, 26: 30-43.
- Althaus M, Groen Y, Wijers AA, Mulder LJ, Minderaa RB, Kema IP, Dijck JD, Hartman CA, Hoekstra PJ (2009) Differential effects of 5-HTTLPR and DRD2/ANKK1 polymorphisms on electrocortical measures of error and feedback processing in children. *Clin Neurophysiol* 120:93-107
- Amaral DG, Price JL, Pitkanem A, Carmichael ST (1992) Anatomical organization of the primate amygdale complex. En: *The Amygdala*, Aggleton Ed. New York. Wiley-Liss
- Andrews S, Lo S Not all skilled readers have cracked the code: Individual differences in masked form priming. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*
- Arntz A, Veen G (2001) Evaluations of others by borderline patients. *J Nerv Ment Dis* 189:513-521

- Asan E (1998) The catecholaminergic innervation of the rat amygdala. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 142:1-118
- Atkins AS y Reuter-Lorenz PA (2008) False working memories? Semantic distortion in a mere 4 seconds. *Memory & Cognition*, 36, 74–81.
- Baeyens F, Crombez G, Van den Bergh O y Eelen P (1988) Once in contact always in contact: Evaluative conditioning is resistant to extinction. *Advances in Behavior Research and Therapy*, 10, 179–199.
- Baeyens F, De Houwer J (1995) Evaluative conditioning is a qualitatively distinct form of classical conditioning: a reply to Davey (1994). *Behav Res Ther* 33:825-831
- Bagwell HR (1999) Integrative processing: a biological foundation for psychotherapy. *Psychiatry* 62:273-286
- Barbas H (2000) Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 52:319-330
- Baron-Cohen S, Wheelwright S (2004) The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord* 34:163-175
- Badgaiyan R, Fischman A, Alpert NM (2009) Dopamine release during human emotional processing. *Neuroimage*, 47:2041–2045.
- Bechara A (2004) The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 55:30-40
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000a) Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10:295-307
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP (1999) Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 19:5473-5481
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR (1997) Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 275:1293-1295
- Bechara A, Tranel D, Damasio H (2000b) Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123 (Pt 11):2189-2202
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR (1995) Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269:1115-1118
- Benning SD, Patrick CJ, Blonigen DM, Hicks BM, Iacono WG (2005a) Estimating facets of psychopathy from normal personality traits: a step toward community epidemiological investigations. *Assessment* 12:3-18

- Benning SD, Patrick CJ, Iacono WG (2005b) Psychopathy, startle blink modulation, and electrodermal reactivity in twin men. *Psychophysiology* 42:753-762
- Berman SM, Ozkaragoz T, Noble EP, Antolin T, Sheen C, Siddarth P, Conner BT, Ritchie T (2003) Differential associations of sex and D2 dopamine receptor (DRD2) genotype with negative affect and other substance abuse risk markers in children of alcoholics. *Alcohol* 30:201-210
- Berman S, Ozkaragoza, Youngb R, Noble EP (2002) D2 dopamine receptor gene polymorphism discriminates two kinds of novelty seeking. *Personality and Individual Differences* 33, 6: 867-882
- Bernstein IL, Webster MM (1980) Learned taste aversions in humans. *Physiol Behav* 25:363-366
- Besel L, Yuille JC (2010) Individual differences in empathy: The role of facial expression recognition. *Personality and Individual Differences* 49: 107–112
- Blair KS, Richell RA, Mitchell DG, Leonard A, Morton J, Blair RJ (2006a) They know the words, but not the music: affective and semantic priming in individuals with psychopathy. *Biol Psychol* 73:114-123
- Blair RJ (2005) Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn* 14:698-718
- Blair RJ (2006) The emergence of psychopathy: implications for the neuropsychological approach to developmental disorders. *Cognition* 101:414-442
- Blair RJ (2008) The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:2557-2565
- Blair RJ, Cipolotti L (2000) Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain* 123 (Pt 6):1122-1141
- Blair RJ, Colledge E, Murray L, Mitchell DG (2001) A selective impairment in the processing of sad and fearful expressions in children with psychopathic tendencies. *J Abnorm Child Psychol* 29:491-498
- Blair RJ, Jones L, Clark F, Smith M (1997) The psychopathic individual: a lack of responsiveness to distress cues? *Psychophysiology* 34:192-198
- Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ (1999) Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122 (Pt 5):883-893
- Blair RJ, Peschardt KS, Budhani S, Mitchell DG, Pine DS (2006b) The development of psychopathy. *J Child Psychol Psychiatry* 47:262-276
- Bland AR, Williams CA, Scharer K, Manning S (2004) Emotion processing in borderline personality disorders. *Issues Ment Health Nurs* 25:655-672
- Blasi G, Lo Bianco L, Taurisano P, Gelao B, Romano R, Fazio L, Papazacharias A, Di Giorgio A, Caforio G, Rampino A, Masellis R, Papp A, Ursini G, Sinibaldi L,



- Popolizio T, Sadee W, Bertolino A (2009) Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans. *J Neurosci* 29:14812-14819
- Bliss TV, Richter-Levin G (1993) Spatial learning and the saturation of long-term potentiation. *Hippocampus* 3:123-125
- Bliss T V P y Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology (London)* 232:331– 56.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Sadlack F, Sheffield D, et al. (1991) Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol* 8:409-416
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB (1990) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263:2055-2060
- Blum K, Chen AL, Braverman ER, Comings DE, Chen TJ, Arcuri V, Blum SH, Downs BW, Waite RL, Notaro A, Lubar J, Williams L, Prihoda TJ, Palomo T, Oscar-Berman M (2008) Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4(5):893-918.
- Boccardi M, Frisoni GB, Hare RD, Cavedo E, Najt P, Pievani M, Rasser PE, Laakso MP, Aronen HJ, Repo-Tiihonen E, Vaurio O, Thompson PM, Tiihonen J Cortex and amygdala morphology in psychopathy. *Psychiatry Res* 193:85-92
- Bolte S, Poustka F (2003) The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychol Med* 33:907-915
- Bowirrat A, Oscar-Berman M (2005) Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B:29-37
- Britton JC, Taylor SF, Sudheimer KD, Liberzon I (2006) Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage* 31:906-919
- Cardinal RN, Parkinson JA, Marbini HD, Toner AJ, Bussey TJ, Robbins TW, Everitt BJ (2003) Role of the anterior cingulate cortex in the control over behavior by Pavlovian conditioned stimuli in rats. *Behav Neurosci* 117:566-587
- Carr MB, Lutjemeier JA (2005) The relation of facial affect recognition and empathy to delinquency in youth offenders. *Adolescence* 40:601-619
- Casey BJ, Forman SD, Franzen P, Berkowitz A, Braver TS, Nystrom LE, Thomas KM, Noll DC (2001) Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 13:26-33
- Castilla del Pino C (2000) Teoría de los sentimientos. *Psiquiatría, psicoanálisis y psicología. España. Ciencias Sociales*

- Cleckley ES (1976) *The Mask of Sanity: An Attempt to Clarify Some Issues About the So Called Psychopathic Personality* (5 Ed). En la web [http://www.cassiopaea.org/cass/sanity\\_1.PdF](http://www.cassiopaea.org/cass/sanity_1.PdF)
- Coelho CM, Lipp OV, Marinovic W, Wallis G, Riek S Increased corticospinal excitability induced by unpleasant visual stimuli. *Neurosci Lett* 481:135-138
- Cohen MX, Young J, Baek JM, Kessler C, Ranganath C (2005) Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:851-861
- Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, Knell E, Kocsis P, Baumgarten R, Kovacs BW, et al. (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266:1793-1800
- Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R (1996) A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 6:223-234
- Coppens E, Vansteenwegen D, Baeyens F, Vandenbulcke M, Van Paesschen W, Eelen P (2006) Evaluative conditioning is intact after unilateral resection of the anterior temporal lobe in humans. *Neuropsychologia* 44:840-843
- Costa-Mallen P, Costa LG, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Checkoway H (2000) Genetic polymorphism of dopamine D2 receptors in Parkinson's disease and interactions with cigarette smoking and MAO-B intron 13 polymorphism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:535-537
- Charara A, Grace AA (2003) Dopamine receptor subtypes selectively modulate excitatory afferents from the hippocampus and amygdala to rat nucleus accumbens neurons. *Neuropsychopharmacology* 28:1412-1421
- Chen CK, Hu X, Lin SK, Sham PC, Loh el W, Li T, Murray RM, Ball DM (2004) Association analysis of dopamine D2-like receptor genes and methamphetamine abuse. *Psychiatr Genet* 14:223-226
- Christakou A, Halari R, Smith AB, Ifkovits E, Brammer M, Rubia K (2009) Sex-dependent age modulation of frontostriatal and temporo-parietal activation during cognitive control. *Neuroimage* 48:223-236
- Dale AM, Liu AK, Fischl BR, Buckner RL, Belliveau JW, Lewine JD, Halgren E (2000) Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 26:55– 67.
- Damasio AR, Van Hoesen GW (1984). Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe. En Heilman KM y Satz P (Eds.), *Neuropsychology of human emotion*. New York. The Guilford Press
- Damasio AR (1994) Descartes' error and the future of human life. *Sci Am* 271:144
- Damasio AR (1995) On some functions of the human prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 769:241-251

- Damasio AR (1996) The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1413-1420
- Damasio AR (1997) Neuropsychology. Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature* 386:769-770
- Damasio AR (1998) Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res Brain Res Rev* 26:83-86
- Damasio AR (1999) How the brain creates the mind. *Sci Am* 281:112-117
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994) The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264:1102-1105
- Darwin C (1976) *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Londres. John Murray
- Davidson RJ, Irwin W (1999) The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 3:11-21
- De Houwer J (2007) A conceptual and theoretical analysis of evaluative conditioning. *Span J Psychol* 10:230-241
- De Houwer J, Thomas S, Baeyens F (2001) Associative learning of likes and dislikes: a review of 25 years of research on human evaluative conditioning. *Psychol Bull* 127:853-869
- De la Mora MP, Gallegos-Cari A, Arizmendi-Garcia Y, Marcellino D, Fuxe K Role of dopamine receptor mechanisms in the amygdaloid modulation of fear and anxiety: Structural and functional analysis. *Prog Neurobiol* 90:198-216
- Decety J, Lamm C (2006) Human empathy through the lens of social neuroscience. *ScientificWorldJournal* 6:1146-1163
- Del Arco A, Mora F (2009) Neurotransmitters and prefrontal cortex-limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. *J Neural Transm* 116:941-952
- Depue RA, Collins PF (1999) Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci* 22:491-517; discussion 518-469
- Derryberry D, Tucker DM (1992) Neural mechanisms of emotion. *J Consult Clin Psychol* 60:329-338
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380:69-72
- Díaz E, Ruiz G y Baeyens F (2005) Resistance to extinction of human evaluative conditioning using a between-subjects design. *Cognition and Emotion*, 19: 245-268.

- Dillon DG, Cooper JJ, Grent-'t-Jong T, Woldorff MG, LaBar KS (2006) Dissociation of event-related potentials indexing arousal and semantic cohesion during emotional word encoding. *Brain Cogn* 62:43-57
- Dolcos F y McCarthy G (2006) Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. *Journal of Neuroscience* 15, 2072-2079
- Domes G, Czeschnek D, Weidler F, Berger C, Fast K, Herpertz SC (2008) Recognition of facial affect in Borderline Personality Disorder. *J Pers Disord* 22:135-147
- Domes G, Schulze L, Herpertz SC (2009) Emotion recognition in borderline personality disorder-a review of the literature. *J Pers Disord* 23:6-19
- Draine SC, Greenwald AG (1998) Replicable unconscious semantic priming. *J Exp Psychol Gen* 127:286-303
- Drtilkova I, Sery O, Theiner P, Uhrova A, Zackova M, Balastikova B, Znojil V (2008) Clinical and molecular-genetic markers of ADHD in children. *Neuro Endocrinol Lett* 29:320-327
- Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, Gejman PV (2003) Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 12:205-216
- Eder A B, Hommel B, y De Houwer J (2007) How distinctive is affective processing? On the implications of using cognitive paradigms to study affect and emotion. *Cognition & Emotion*, 21, 1137–1154
- Eisenbarth H, Alpers GW, Segre D, Calogero A, Angrilli A (2008) Categorization and evaluation of emotional faces in psychopathic women. *Psychiatry Res* 159:189-195
- Ekman P (1971) Universals and Cultural Differences in Facial Expressions of Emotion.
- Engert F, Bonhoeffer T (1999) Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 399:66-70
- Everhart DE, Demaree HA (2003) Low alpha power (7.5-9.5 Hz) changes during positive and negative affective learning. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:39-45
- Fadok JP, Dickerson TM, Palmiter RD (2009) Dopamine is necessary for cue-dependent fear conditioning. *J Neurosci* 29:11089-11097
- Fazio RH, Sanbonmatsu DM, Powell MC, Kardes FR (1986) On the automatic activation of attitudes. *J Pers Soc Psychol* 50:229-238
- Feenstra MG, Botterblom MH (1996) Rapid sampling of extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex during food consumption, handling and exposure to novelty. *Brain Res* 742:17-24
- Finger EC, Mitchell DG, Jones M, Blair RJ (2008) Dissociable roles of medial orbitofrontal cortex in human operant extinction learning. *Neuroimage* 43:748-755

- Fitzgerald DA, Angstadt M, Jelsone LM, Nathan PJ, Phan KL (2006) Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 30:1441-1448
- Foley DL, Pickles A, Rutter M, Gardner CO, Maes HH, Silberg JL, Eaves LJ (2004) Risks for conduct disorder symptoms associated with parental alcoholism in stepfather families versus intact families from a community sample. *J Child Psychol Psychiatry* 45:687-696
- Fox CJ, Moon SY, Iaria G, Barton JJ (2009) The correlates of subjective perception of identity and expression in the face network: an fMRI adaptation study. *Neuroimage* 44:569-580
- Frank MJ, Moustafa AA, Haughey HM, Curran T, Hutchison KE (2007) Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:16311-16316
- Frings C, Wentura D (2006) Negative priming is stronger for task-relevant dimensions: Evidence of flexibility in the selective ignoring of distractor information. *Q J Exp Psychol (Hove)* 59:683-693
- Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, Maguire P, Politi P (2009) Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 34, 6:418-32.
- Fuster JM (1989) *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology* (2 Ed) New York. Raven Press
- Fuxe K, Jacobsen KX, Hoistad M, Tinner B, Jansson A, Staines WA, Agnati LF (2003) The dopamine D1 receptor-rich main and paracapsular intercalated nerve cell groups of the rat amygdala: relationship to the dopamine innervation. *Neuroscience* 119:733-746
- Gabbott PL, Warner TA, Jays PR, Salway P, Busby SJ (2005) Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol* 492:145-177
- Garolera M, Coppola R, Munoz KE, Elvevag B, Carver FW, Weinberger DR, Goldberg TE (2007) Amygdala activation in affective priming: a magnetoencephalogram study. *Neuroreport* 18:1449-1453
- Gelernter J, Pauls DL, Leckman J, Kidd KK, Kurlan R (1994) D2 dopamine receptor alleles do not influence severity of Tourette's syndrome. Results from four large kindreds. *Arch Neurol* 51:397-400
- Gendreau PL, Petitto JM, Gariepy JL, Lewis MH (1998) D2-like dopamine receptor mediation of social-emotional reactivity in a mouse model of anxiety: strain and experience effects. *Neuropsychopharmacology* 18:210-221
- Gerra G, Garofano L, Pellegrini C, Bosari S, Zaimovic A, Moi G, Avanzini P, Talarico E, Gardini F, Donnini C (2005) Allelic association of a dopamine transporter gene

- polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients. *Addict Biol* 10:275-281
- Ghahremani DG, Monterosso J, Jentsch JD, Bilder RM, Poldrack RA Neural components underlying behavioral flexibility in human reversal learning. *Cereb Cortex* 20:1843-1852
- Gilbert AM, Fiez JA (2004) Integrating rewards and cognition in the frontal cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4:540-552
- Glowinski J (1973) [Biosynthesis, storage and release of dopamine at the level of the dopaminergic nigro-neostriatal system]. *Arch Ital Biol* 111:504-515
- Grace AA, Rosenkranz JA (2002) Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiol Behav* 77:489-493
- Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O (1989) The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 45:778-785
- Greba Q, Gifkins A, Kokkinidis L (2001) Inhibition of amygdaloid dopamine D2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. *Brain Res* 899:218-226
- Grevle L, Guzey C, Hadidi H, Brennersted R, Idle JR, Aasly J (2000) Allelic association between the DRD2 TaqI A polymorphism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 15:1070-1074
- Griffiths PE (1990) Modularity & the Psychoevolutionary Theory of Emotion. *Biology & Philosophy* 5: 175-196.
- Gurevich EV, Joyce JN (1999) Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D2 receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology* 20:60-80
- Hall G (2002) Associative Structures in Pavlovian and Instrumental Conditioning. En Gallistel (Ed) *Stevens Handbook of experimental psychology* (3 Ed) New York. John Wiley & Sons.
- Haines DE (2007) *Principios de Neurociencia* (2º Ed). Madrid. Elsevier
- Happaney K, Zelazo PD, Stuss DT (2004) Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. *Brain Cogn* 55:1-10
- Hare RD (1965) Acquisition and Generalization of a Conditioned-Fear Response in Psychopathic and Nonpsychopathic Criminals. *J Psychol* 59:367-370
- Hare RD, Hart SD, Harpur TJ (1991) Psychopathy and the DSM-IV criteria for antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 100:391-398
- Hare RD, McPherson LM, Forth AE (1988) Male psychopaths and their criminal careers. *J Consult Clin Psychol* 56:710-714

- Hare RD, Neumann CS (2009) Psychopathy: assessment and forensic implications. *Can J Psychiatry* 54:791-802
- Hare RD, Thorvaldson SA (1970) Psychopathy and response to electrical stimulation. *J Abnorm Psychol* 76:370-374
- Harenski CL, Harenski KA, Shane MS, Kiehl KA Aberrant neural processing of moral violations in criminal psychopaths. *J Abnorm Psychol* 119:863-874
- Hart SJ, Green SR, Casp M, Belger A Emotional priming effects during Stroop task performance. *Neuroimage* 49:2662-2670
- Hermans D, Crombez G y Eelen P (2000) Automatic attitude activation and efficiency: The fourth hoseman of automaticity. *Psychologica Belgica*, 40, 3-22.
- Hermans D, De Houwer J y Eelen P (2001) A time course analysis of the affective priming effect. *Cognition and Emotion*, 15(2), 143–165.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI (2002) Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry* 51:59-67
- Hermans D, Baeyens F y Eelen P (1998) Odours as affective processing context for word evaluation: A case of cross-modal affective priming. *Cognition and Emotion*, 12, 601-613
- Hermans D, Dirikx T, Vansteenwegen D, Baeyens F, Van den Bergh O y Eelen P (2004) Reinstatement of fear responses in human aversive conditioning. *Behav. Res. Ther.*
- Hermans D, Spruyt A, De Houwer J, Eelen P (2003) Affective priming with subliminally presented pictures. *Can J Exp Psychol* 57:97-114
- Hermans D, Vansteenwegen D, Crombez G, Baeyens F, Eelen P (2002) Expectancy-learning and evaluative learning in human classical conditioning: affective priming as an indirect and unobtrusive measure of conditioned stimulus valence. *Behav Res Ther* 40:217-234
- Herpertz SC, Mueller B, Qunaibi M, Lichterfeld C, Konrad K, y Herpertz-Dahlman B (2005) Response to emotional stimuli in boys with conduct disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1100-1107
- Hietala J, Pohjalainen T, Heikkila-Kallio U, West C, Salaspuro M, Syvalahti E (1997) Allelic association between D2 but not D1 dopamine receptor gene and alcoholism in Finland. *Psychiatr Genet* 7:19-25
- Hinojosa JA, Carretie L, Mendez-Bertolo C, Miguez A, Pozo MA (2009) Arousal contributions to affective priming: electrophysiological correlates. *Emotion* 9:164-171
- Hirvonen M, Laakso A, Nagren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J (2004) C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol Psychiatry* 9:1060-1061

- Hirvonen MM, Lumme V, Hirvonen J, Pesonen U, Nagren K, Vahlberg T, Scheinin H, Hietala J (2009) C957T polymorphism of the human dopamine D2 receptor gene predicts extrastriatal dopamine receptor availability in vivo. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:630-636
- Hoenicka J, Aragues M, Rodriguez-Jimenez R, Ponce G, Martinez I, Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Palomo T (2006) C957T DRD2 polymorphism is associated with schizophrenia in Spanish patients. *Acta Psychiatr Scand* 114:435-438
- Hoenicka J, Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Ampuero I, Rodriguez-Jimenez R, Rubio G, Aragues M, Ramos JA, Palomo T (2007) Association in alcoholic patients between psychopathic traits and the additive effect of allelic forms of the CNR1 and FAAH endocannabinoid genes, and the 3' region of the DRD2 gene. *Neurotox Res* 11:51-60
- Hoenicka J, Quiñones-Lombraña A, España-Serrano L, Alvira-Botero X, Kremer L, Pérez-González R, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T (2010) The ANKK1 gene associated with addictions is expressed in astroglial cells and upregulated by apomorphine. *Biol Psychiatry*. 67(1):3-11.
- Hofmann W, De Houwer J, Perugini M, Baeyens F, Crombez G (2010) Evaluative conditioning in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull* 136:390-421
- Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR (2004) Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 47,8: 1117-1134
- Hranilovic D, Bucan M, Wang Y (2008) Emotional response in dopamine D2L receptor-deficient mice. *Behavioral Brain Research* 195:246-250.
- Huang YS, Lin SK, Wu YY, Chao CC, Chen CK (2003) A family-based association study of attention-deficit hyperactivity disorder and dopamine D2 receptor TaqI A alleles. *Chang Gung Med J* 26:897-903
- Huertas E (1992) El aprendizaje no-verbal de los humanos. Madrid. Pirámide
- Huertas E, Ponce G, Koenke MA, Poch C, España-Serrano L, Palomo T, Jimenez-Arriero MA, Hoenicka J The D2 dopamine receptor gene variant C957T affects human fear conditioning and aversive priming. *Genes Brain Behav* 9:103-109
- Inglis FM, Moghaddam B (1999) Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *J Neurochem* 72:1088-1094
- Ishiguro H, Arinami T, Saito T, Akazawa S, Enomoto M, Mitushio H, Fujishiro H, Tada K, Akimoto Y, Mifune H, Shioduka S, Hamaguchi H, Toru M, Shibuya H (1998) Association study between the -141C Ins/Del and TaqI A polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 22:845-848
- Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, Suhara T (2008) Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography. *Neuroimage* 39:555-565



- Izquierdo I, Bevilacqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Da Silva WC, Medina JH, Cammarota M (2006) The connection between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain: a review of recent findings. *Neurotox Res* 10:113-121
- Jackson ME, Moghaddam B (2001) Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *J Neurosci* 21:676-681
- Jacobsen LK, Pugh KR, Mendl WE, Gelernter J (2006) C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene modulates the effect of nicotine on working memory performance and cortical processing efficiency. *Psychopharmacology (Berl)* 188:530-540
- James W (1884) ¿Qué es una emoción?. *Estudios de Psicología*, 21, 57-73
- Jocham G, Klein TA, Neumann J, von Cramon DY, Reuter M, Ullsperger M (2009) Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity. *J Neurosci* 29:3695-3704
- Jocham G, Klein TA, Ullsperger M Dopamine-mediated reinforcement learning signals in the striatum and ventromedial prefrontal cortex underlie value-based choices. *J Neurosci* 31:1606-1613
- Johns J H y Quay HC (1962) The effect of social reward on verbal conditioning in psychopathic military offenders. *Journal of Consulting Psychology*, 26, 217-220.
- Kerns JG (2005) Positive schizotypy and emotion processing. *J Abnorm Psychol* 114:392-401
- Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J, Liddle PF (2001) Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 50:677-684
- Killcross S, Robbins TW, Everitt BJ (1997) Different types of fear-conditioned behavior mediated by separate nuclei within amygdala. *Nature* 388:377-380.
- Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M (2007) Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 318:1642-1645
- Kohler CG, Anselmo-Gallagher G, Bilker W, Karlawish J, Gur RE, Clark CM (2005) Emotion-discrimination deficits in mild Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 13:926-933
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, Gur RE, Gur RC (2003) Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry* 160:1768-1774
- Kono Y, Yoneda H, Sakai T, Nonomura Y, Inayama Y, Koh J, Sakai J, Inada Y, Imamichi H, Asaba H (1997) Association between early-onset alcoholism and the dopamine D2 receptor gene. *Am J Med Genet* 74:179-182
- Krawczyk DC (2002) Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev* 26:631-664

- Kringelbach ML (2005) The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6:691-702
- Kron A, Schul Y, Cohen A, Hassin RR Feelings don't come easy: studies on the effortful nature of feelings. *J Exp Psychol Gen* 139:520-534
- Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J, Kajander J, Haaparanta M, Solin O, Syvalahti E, Hietala J (2005) The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics* 15:387-391
- Lamprecht R, LeDoux J (2004) Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 5:45-54
- Lang PJ, Bradley MM y Cuthbert BN (1998) Emotion and attention: Stop, look, and listen. *Cahiers de Psychologie Cognitive*, 17 (4-5), 997- 1.020.
- Lang PJ, Bradley MM y Cuthbert BN (2005) International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6. Gainesville, FL: University of Florida.
- Laviolette SR (2007) Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia? *Schizophr Bull* 33:971-981
- Laviolette SR, Grace AA (2006) The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cell Mol Life Sci* 63:1597-1613
- Laviolette SR, Lipski WJ, Grace AA (2005) A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4 receptor-dependent basolateral amygdala input. *J Neurosci* 25:6066-6075
- Lawford BR, Young RM, Noble EP, Sargent J, Rowell J, Shadforth S, Zhang X, Ritchie T (2000) The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet* 96:592-598
- Lawford BR, Young RM, Swagell CD, Barnes M, Burton SC, Ward WK, Heslop KR, Shadforth S, van Daal A, Morris CP (2005) The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 73:31-37
- Lazarus RS y Folkman S (1986) *El estrés y Procesos cognitivos*. Barcelona. Martinez Roca Ed
- Le Moal M, Simon H (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiological Review* 71:155-234
- LeDoux J (1995) Emotion: Clues from the Brain. *Annual Review of Psychology*
- LeDoux J (1998) Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry* 44:1229-1238

- LeDoux JE (1993) Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 58:69-79
- LeDoux JE (1995) Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol* 46:209-235
- Lee HJ, Gallagher M, Holland PC The central amygdala projection to the substantia nigra reflects prediction error information in appetitive conditioning. *Learn Mem* 17:531-538
- Lee SH, Ham BJ, Cho YH, Lee SM, Shim SH (2007) Association study of dopamine receptor D2 TaqI A polymorphism and reward-related personality traits in healthy Korean young females. *Neuropsychobiology* 56:146-151
- Leppanen JM (2006) Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 19:34-39
- Leppanen JM, Nelson CA (2006) The development and neural bases of facial emotion recognition. *Adv Child Dev Behav* 34:207-246
- Levenston GK, Patrick CJ, Bradley MM, Lang PJ (2000) The psychopath as observer: emotion and attention in picture processing. *J Abnorm Psychol* 109:373-385
- Levey A y Martin I (1994) The evaluative response: Primitive but necessary. *Behaviour Research and Therapy* 32, 3: 301-305
- Levine D, Marziali E, Hood J (1997) Emotion processing in borderline personality disorders. *J Nerv Ment Dis* 185:240-246
- Lipp OV, Oughton N y LeLievre J (2003) Evaluative learning in human Pavlovian conditioning: Extinc, but still there? *Learning and Motivation*, 34, 219-282.
- Lykken D T (1957) A study of anxiety in the sociopathic personality. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 55, 6-10.
- London ED, Berman SM, Mohammadian P, Ritchie T, Mandelkern MA, Susselman MK, Schlagenhaut F, Noble EP (2009) Effect of the TaqIA polymorphism on ethanol response in the brain. *Psychiatry Res* 174:163-170
- Lorenz AR, Newman JP (2002) Utilization of emotion cues in male and female offenders with antisocial personality disorder: results from a lexical decision task. *J Abnorm Psychol* 111:513-516
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL (2003) Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126:1079-1091
- Luo Q, Peng D, Jin Z, Xu D, Xiao L, Ding G (2004) Emotional valence of words modulates the subliminal repetition priming effect in the left fusiform gyrus: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 21:414-421
- Lykken DT (2000) The causes and costs of crime and a controversial cure. *J Pers* 68:559-605
- MacDonald AW, 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288:1835-1838

- MacLean WE, Jr., Lewis MH, Bryson-Brockmann WA, Ellis DN, Arendt RE, Baumeister AA (1985) Blink rate and stereotyped behavior: evidence for dopamine involvement? *Biol Psychiatry* 20:1321-1325
- Maier MA, Berner MP, Pekrun R (2003) Directionality of affective priming: effects of trait anxiety and activation level. *Exp Psychol* 50:116-123
- Mallan KM, Lipp OV (2007) Does emotion modulate the blink reflex in human conditioning? Startle potentiation during pleasant and unpleasant cues in the picture-picture paradigm. *Psychophysiology* 44:737-748
- Maren S, Fanselow MS (1996) The amygdala and fear conditioning: has the nut been cracked? *Neuron* 16:237-240
- Marietan H (1998) "Semilogía psiquiátrica" Publicado en la revista Alcmeón, Volumen 7, Nº 3, Noviembre 1998) On line [http://www.marietan.com/material\\_psicopatia/personalidades\\_psicopaticas.htm](http://www.marietan.com/material_psicopatia/personalidades_psicopaticas.htm)
- Marissen MA, Meuleman L, Franken IH Altered emotional information processing in borderline personality disorder: an electrophysiological study. *Psychiatry Res* 181:226-232
- Marsh AA, Blair RJ (2008) Deficits in facial affect recognition among antisocial populations: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 32:454-465
- Marsh AA, Kozak MN, Ambady N (2007) Accurate identification of fear facial expressions predicts prosocial behavior. *Emotion* 7:239-251
- Martinez RC, Oliveira AR, Macedo CE, Molina VA, Brandao ML (2008) Involvement of dopaminergic mechanisms in the nucleus accumbens core and shell subregions in the expression of fear conditioning. *Neurosci Lett* 446:112-116
- Mitchell DG, Luo Q, Avny SB, Kasprzycki T, Gupta K, Chen G, Finger EC, Blair RJ (2009) Adapting to dynamic stimulus-response values: differential contributions of inferior frontal, dorsomedial, and dorsolateral regions of prefrontal cortex to decision making. *J Neurosci* 29:10827-10834
- Moltó J, Montañés S, Poy R, Segarra P, Pastor MC, Tormo MP, Ramírez I, Hernández MA, Sánchez M, Fernández MC y Vila J (1999) Un nuevo método para el estudio experimental de las emociones: el International Affective Picture System (IAPS). Adaptación española. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 52, 55-87.
- Montagne B, Schutters S, Westenberg HG, van Honk J, Kessels RP, de Haan EH (2006) Reduced sensitivity in the recognition of anger and disgust in social anxiety disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 11:389-401
- Morris JS, Ohman A, Dolan RJ (1999) A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:1680-1685
- Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G y Erlich H (1986) Specific enzymatic amplification of DNA *in vitro*: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51: 263-273.

- Muly EC, Senyuz M, Khan ZU, Guo JD, Hazra R, Rainnie DG (2009) Distribution of D1 and D5 dopamine receptors in the primate and rat basolateral amygdala. *Brain Struct Funct* 213:375-393
- Muller JF, Mascagni F, McDonald AJ (2009) Dopaminergic innervation of pyramidal cells in the rat basolateral amygdala. *Brain Struct Funct* 213:275-288
- Munafo M, Clark T, Johnstone E, Murphy M, Walton R (2004) The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 6:583-597
- Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence A.D (2003) Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 3, 207–233.
- Naylor JC, Li Q, Kang-Park MH, Wilson WA, Kuhn C, Moore SD Dopamine attenuates evoked inhibitory synaptic currents in central amygdala neurons. *Eur J Neurosci* 32:1836-1842
- Neiswanger K, Kaplan BB, Hill SY (1995) What can the DRD2/alcoholism story teach us about association studies in psychiatric genetics? *Am J Med Genet* 60:272-275
- Nesse RM (1990) Evolutionary explanations of emotions. *Human Nature* 1, 261–289
- Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H (2004) Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res* 24:165-205
- Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT (2004) Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 23:540-545
- Noble EP (1994) Polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene and alcoholism and other substance use disorders. *Alcohol Alcohol Suppl* 2:35-43
- Noble EP (2003) D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116B:103-125
- Noble EP, Blum K, Khalsa ME, Ritchie T, Montgomery A, Wood RC, Fitch RJ, Ozkaragoz T, Sheridan PJ, Anglin MD, et al. (1993) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 33:271-285
- Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ (1991) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 48:648-654
- Nothen MM, Hebebrand J, Knapp M, Hebebrand K, Camps A, von Gontard A, Wettke-Schafer R, Lisch S, Cichon S, Poustka F, et al. (1994) Association analysis of the dopamine D2 receptor gene in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet* 54:249-252
- Oatley K, Jenkins J, Stein N (1998) *Human Emotions: A Reader*. Massachusetts. Blackwell

- Olatunji BO, Sawchuk CN, de Jong PJ, Lohr JM (2006) The structural relation between disgust sensitivity and blood-injection-injury fears: a cross-cultural comparison of US and Dutch data. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 37:16-29
- Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Civitelli D, De Marco EV, Pasqua AA, Annesi F, Spadafora P, Gambardella A, Nicoletti G, Branca D, Caracciolo M, Aguglia U, Quattrone A (2000) The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 15:127-131
- Olofsson JK, Polich J (2007) Affective visual event-related potentials: arousal, repetition, and time-on-task. *Biol Psychol* 75:101-108
- Olson MA, Fazio RH (2001) Implicit attitude formation through classical conditioning. *Psychol Sci* 12:413-417
- OMS: Clasificación Internacional de Enfermedades (1992) Trastornos mentales y del comportamiento (Ed. 10) Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid. Meditor
- Onali P, Olanas MC, Gessa GL (1985) Characterization of dopamine receptors mediating inhibition of adenylate cyclase activity in rat striatum. *Mol Pharmacol* 28:138-145
- Palmer AA, Low MJ, Grandy DK, Phillips TJ (2003) Effects of a Drd2 deletion mutation on ethanol-induced locomotor stimulation and sensitization suggest a role for epistasis. *Behav Genet* 33(3):311-24.
- Padovan C, Versace R, Thomas-Anterion C, Laurent B (2002) Evidence for a selective deficit in automatic activation of positive information in patients with Alzheimer's disease in an affective priming paradigm. *Neuropsychologia* 40:335-339
- Papps BP, Calder AJ, Young AW, O'Carroll RE (2003) Dissociation of affective modulation of recollective and perceptual experience following amygdala damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:253-254
- Paradiso S, Robinson RG, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD (2003) Regional cerebral blood flow changes during visually induced subjective sadness in healthy elderly persons. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15:35-44
- Pare D, Quirk GJ, Ledoux JE (2004) New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *J Neurophysiol* 92:1-9
- Parsian A, Todd RD, Devor EJ, O'Malley KL, Suarez BK, Reich T, Cloninger CR (1991) Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Arch Gen Psychiatry* 48:655-663
- Pastor MC, Molto J, Vila J, Lang PJ (2003) Startle reflex modulation, affective ratings and autonomic reactivity in incarcerated Spanish psychopaths. *Psychophysiology* 40:934-938
- Patrick CJ, Cuthbert BN, Lang PJ (1994) Emotion in the criminal psychopath: fear image processing. *J Abnorm Psychol* 103:523-534

- Perez de la Mora M, Gallegos-Cari A, Arizmendi Yexel, Marcellino D, Fuxe K (2010) Role of dopamine receptor mechanisms in the amygdaloid modulation of fear and anxiety: Structural and functional analysis. *Progress in Neurobiology* 90, 2: 198-216
- Perez de los Cobos J, Baiget M, Trujols J, Sinol N, Volpini V, Banuls E, Calafell F, Luquero E, del Rio E, Alvarez E (2007) Allelic and genotypic associations of DRD2 TaqI A polymorphism with heroin dependence in Spanish subjects: a case control study. *Behav Brain Funct* 3:25
- Perkins KA, Lerman C, Grottenthaler A, Ciccocioppo MM, Milanak M, Conklin CA, Bergen AW, Benowitz NL (2008) Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood. *Behav Pharmacol* 19:641-649
- Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR (1996) D2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. *Biol Psychiatry* 40:776-784
- Pezze MA, Feldon J (2004) Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol* 74:301-320
- Phan KL, Britton JC, Taylor SF, Fig LM, Liberzon I (2006) Corticolimbic blood flow during nontraumatic emotional processing in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:184-192
- Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I (2004) Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* 9:258-266
- Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M (2001) Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci* 4:437-441
- Phillips AG, Ahn S, Howland JG (2003) Amygdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: parallel pathways to motivated behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 27:543-554
- Phillips ML, Medford N, Young AW, Williams L, Williams SC, Bullmore ET, Gray JA, Brammer MJ (2001) Time courses of left and right amygdalar responses to fearful facial expressions. *Hum Brain Mapp* 12:193-202
- Phillips ML, Williams LM, Heining M, Herba CM, Russell T, Andrew C, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Morgan M, Young AW, Gray JA (2004) Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *Neuroimage* 21:1484-1496
- Picetti R, Saiardi A, Abdel Samad T, Bozzi Y, Baik JH, Borrelli E (1997) Dopamine D2 receptors in signal transduction and behavior. *Crit Rev Neurobiol* 11:121-142
- Pickens CL, Holland PC (2004) Conditioning and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 28:651-661
- Pinard CR, Muller JF, Mascagni F, McDonald AJ (2008) Dopaminergic innervation of interneurons in the rat basolateral amygdala. *Neuroscience* 157:850-863

- Pinto B (2002) Emoción, cognición en relaciones interpersonales en la psicopatía primaria de Lykken. Revista electrónica de Psicología 1. <http://www.ucb.edu.bo/Publicaciones/Ajayu/v1n1/v1n1a06.pdf>
- Pinto A, Sesack SR (2008) Ultrastructural analysis of prefrontal cortical inputs to the rat amygdala: spatial relationships to presumed dopamine axons and D1 and D2 receptors. *Brain Struct Funct* 213:159-175
- Pleyers G, Corneille O, Luminet O, Yzerbyt V (2007) Aware and (dis)liking: item-based analyses reveal that valence acquisition via evaluative conditioning emerges only when there is contingency awareness. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 33:130-144
- Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikainen P, Anttila K, Syvalahti EK, Hietala J (1998) The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 3:256-260
- Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Rubio G, Hoenicka J, Ampuero I, Ramos JA, Palomo T (2003) The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry* 18:356-360
- Ponce G. Genetics and Learning in psychopathic Traits. 2007 International Meeting "Beyond Neuropsychiatric Diagnostics: Symptoms not Disorders", Mazagón (Huelva)
- Ponce G, Hoenicka J, Jimenez-Arriero MA, Rodriguez-Jimenez R, Aragues M, Martin-Sune N, Huertas E, Palomo T (2008) DRD2 and ANKK1 genotype in alcohol-dependent patients with psychopathic traits: association and interaction study. *Br J Psychiatry* 193:121-125
- Ponce G, Perez-Gonzalez R, Aragues M, Palomo T, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, Hoenicka J (2009) The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders. *Neurotox Res* 16:50-59
- Posamentier MT, Abdi H (2003) Processing faces and facial expressions. *Neuropsychol Rev* 13:113-143
- Poulton R, Menzies RG (2002) Fears born and bred: toward a more inclusive theory of fear acquisition. *Behav Res Ther* 40:197-208
- Power MJ, y Dagleish T (1997) Cognition and emotion: From order to disorder. Hove, UK. Psychology Press.
- Pretzer JL (1990) Borderline Personality Disorder. En Beck A, Freeman A, Davis D, et al (2005) Terapia cognitiva de los Trastornos de Personalidad. Barcelona. Paidós
- Price JL, Russchen FT, Amaral DG (1987) The limbic region. II. The amygdaloid complex. En: Handbook of chemical neuroanatomy, Vol 5, Integrated systems of the CNS. Amsterdam. Elsevier.
- Rachman S J (1990) Fear and courage - Second edition. New York. Freeman and Company.



- Raine A, Yang Y (2006) Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci* 1:203-213
- Razran G (1954) The conditioned evocation of attitudes (cognitive conditioning?). *Journal of Experimental Psychology*, 48, pp. 278–282.
- Rilling JK, Glenn AL, Jairam MR, Pagnoni G, Goldsmith DR, Elfenbein HA, Lilienfeld SO (2007) Neural correlates of social cooperation and non-cooperation as a function of psychopathy. *Biol Psychiatry* 61:1260-1271
- Rodriguez-Jimenez R, Hoenicka J, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Bagney A, Aragues M, Palomo T (2006) Performance in the Wisconsin Card Sorting Test and the C957T polymorphism of the DRD2 gene in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 54:166-170
- Rolls ET, Thorpe SJ, Maddison SP (1983) Response of striatal neurons in the behaving monkey. *Behavioural Brain Research*, 7:179-210
- Rolls ET (1999) *The Brain and Emotion*. Oxford. Oxford University Press
- Rolls ET (2000) The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 10:284-294
- Rosen HJ, Levenson RW (2009) The emotional brain: combining insights from patients and basic science. *Neurocase* 15:173-181
- Rosenkranz JA, Grace AA (2001) Dopamine attenuates prefrontal cortical suppression of sensory inputs to the basolateral amygdala of rats. *J Neurosci* 21:4090-4103
- Rosenkranz JA, Grace AA (2002) Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo. *J Neurosci* 22:324-337
- Rosenkranz JA, Grace AA (2003) Affective conditioning in the basolateral amygdala of anesthetized rats is modulated by dopamine and prefrontal cortical inputs. *Ann N Y Acad Sci* 985:488-491
- Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Gilson M, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID (1999) The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 4:580-586
- Rozenkrants B, Olofsson JK, Polich J (2008) Affective visual event-related potentials: arousal, valence, and repetition effects for normal and distorted pictures. *Int J Psychophysiol* 67:114-123
- Rozin P, Millman L (1987) Family environment, not heredity, accounts for family resemblances in food preferences and attitudes: a twin study. *Appetite* 8:125-134
- Ruys KI y Stapel D A (2009) Learning to like or dislike by association: no need for contingency awareness. *Journal of Experimental Social Psychology*, 45, 1277–1280.

- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffels S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB y Erlich HA (1988) Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487-491.
- Sakaki M, Niki K, Mather M Updating existing emotional memories involves the frontopolar/orbito-frontal cortex in ways that acquiring new emotional memories does not. *J Cogn Neurosci* 23:3498-3514
- Salgado H, Tecuapetla F, Perez-Rosello T, Perez-Burgos A, Perez-Garci E, Galarraga E, Vargas J (2005) A reconfiguration of CaV2 Ca<sup>2+</sup> channel current and its dopaminergic D2 modulation in developing neostriatal neurons. *J Neurophysiol* 94:3771-3787
- Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ Upregulation of dicer and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 69:180-187
- Schneider F, Habel U, Kessler C, Posse S, Grodd W, Muller-Gartner HW (2000) Functional imaging of conditioned aversive emotional responses in antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology* 42:192-201
- Schoenbaum G, Setlow B (2001) Integrating orbitofrontal cortex into prefrontal theory: common processing themes across species and subdivisions. *Learn Mem* 8:134-147
- Sealfon SC (2000) Dopamine receptors and locomotor responses: molecular aspects. *Ann Neurol* 47:S12-19; discussion S19-21
- See RE (2005) Neural substrates of cocaine-cue associations that trigger relapse. *Eur J Pharmacol* 526:140-146
- Seidel EM, Habel U, Kirschner M, Gur RC, Derntl B The impact of facial emotional expressions on behavioral tendencies in women and men. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 36:500-507
- Seligman MEP (1971) Phobias and preparedness. *Behavior Therapy* 2: 307-320.
- Sery O, Drtilkova I, Theiner P, Pitelova R, Staif R, Znojil V, Lochman J, Didden W (2006) Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuro Endocrinol Lett* 27:236-240
- Shah SG, Klumpp H, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL (2009) Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci* 34:296-302
- Simonian SJ, Beidel DC, Turner SM, Berkes JL, Long JH (2001) Recognition of facial affect by children and adolescents diagnosed with social phobia. *Child Psychiatry Hum Dev* 32:137-145
- Singer T, Kiebel SJ, Winston JS, Dolan RJ, Frith CD (2004) Brain responses to the acquired moral status of faces. *Neuron* 41:653-662
- Sobhani M, Bechara A A somatic marker perspective of immoral and corrupt behavior. *Soc Neurosci* 6:640-652

- Spruyt A, Hermans D, De Houwer J y Eelen P (2002) Affective priming in the word–word naming paradigm: It is not the reliable phenomenon that you think it is. Unpublished manuscript, University of Leuven, Belgium.
- Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, Schroeder U, Woitalla D, Buttner T, Kuhn W, Przuntek H (2003) Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41:1047-1057
- Staats CK, Staats AW (1957) Meaning established by classical conditioning. *J Exp Psychol* 54:74-80
- Stahl C, Unkelbach C (2009) Evaluative learning with single versus multiple unconditioned stimuli: the role of contingency awareness. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 35:286-291
- Stalnaker TA, Berridge CW (2003) AMPA receptor stimulation within the central nucleus of the amygdala elicits a differential activation of central dopaminergic systems. *Neuropsychopharmacology* 28:1923-1934
- Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM (2008) Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* 322:449-452
- Strauss E (1983) Perception of emotional words. *Neuropsychologia* 21:99-103
- Stuart EW, Shimp TA, y Engle RW (1987) Classical Conditioning of Consumer Attitudes: Four Experiments in an Advertising Context. *Journal of Consumer Research*, 14: 334-49.
- Swant J, Wagner JJ (2006) Dopamine transporter blockade increases LTP in the CA1 region of the rat hippocampus via activation of the D3 dopamine receptor. *Learn Mem* 13:161-167
- Tempesta D, Couyoumdjian A, Curcio G, Moroni F, Marzano C, De Gennaro L, Ferrara M (2010) Lack of sleep affects the evaluation of emotional stimuli. *Brain Research Bulletin* 82,1-2: 104-108
- Thiel KJ, Wenzel JM, Pentkowski NS, Hobbs RJ, Alleweireldt AT, Neisewander JL Stimulation of dopamine D2/D3 but not D1 receptors in the central amygdala decreases cocaine-seeking behavior. *Behav Brain Res* 214:386-394
- Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, Morris CM, Perry RH, Ferrier IN, Court JA (1997) D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 7:479-484
- Tseng KY, O'Donnell P (2007) Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cereb Cortex* 17:1235-1240
- Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E (2000) Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 408:199-203

- Vaidyanathan U, Hall JR, Patrick CJ, Bernat EM Clarifying the role of defensive reactivity deficits in psychopathy and antisocial personality using startle reflex methodology. *J Abnorm Psychol* 120:253-258
- Verdejo A, Pérez M (2007) Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 190: 517-30.
- Viinikainen M, Jaaskelainen IP, Alexandrov Y, Balk MH, Autti T, Sams M Nonlinear relationship between emotional valence and brain activity: evidence of separate negative and positive valence dimensions. *Hum Brain Mapp* 31:1030-1040
- Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Morris CP, van Daal A, Noble EP, Kann B, Heslop KA, Young RM, Lawford BR (2009) The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety* 26:28-33
- Wagner AW, Linehan MM (1999) Facial expression recognition ability among women with borderline personality disorder: implications for emotion regulation? *J Pers Disord* 13:329-344
- Walther E (2002) Guilty by mere association: EC and the spreading attitude effect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 82, 919–934.
- Walther E, Nagengast B (2006) Evaluative conditioning and the awareness issue: assessing contingency awareness with the four-picture recognition test. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 32:454-459
- Wang S, Lewis CM Jr, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, Bedoya G, Rojas W, Parra M, Molina J, Gallo C, Mazzotti G, Poletti G, Hill K, Hurtado A, Labuda D, Klitz W, Barrantes R, et al. (2007) Genetic Variation and Population Structure in Native Americans. *PLoS Genet* 3, 1: 185
- Williams<sup>a</sup> MA, Moss SA, Bradshaw JL (2004) A unique look at face processing: the impact of masked faces on the processing of facial features. *Cognition* 91:155-172
- Williams<sup>b</sup> MA, Morris AP, McGlone F, Abbott DF, Mattingley JB (2004) Amygdala responses to fearful and happy facial expressions under conditions of binocular suppression. *J Neurosci* 24: 2898-2904
- Williamson S, Harpur TJ, Hare RD (1991) Abnormal processing of affective words by psychopaths. *Psychophysiology* 28:260-273
- Wolf EJ, Miller MW, McKinney AE (2009) Emotional processing in PTSD: heightened negative emotionality to unpleasant photographic stimuli. *J Nerv Ment Dis* 197:419-426
- Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL (2001) Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport* 12:379-383

- Xu H, Kellendonk CB, Simpson EH, Keilp JG, Bruder GE, Polan HJ, Kandel ER, Gilliam TC (2007) DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophr Res* 90:104-107
- Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL Morphological alterations in the prefrontal cortex and the amygdala in unsuccessful psychopaths. *J Abnorm Psychol* 119:546-554
- Zajonc R B (1980) Feeling and thinking: Preferences need no inferences. *American Psychologist*, 35, 2: 151-175.
- Zhang Q, Lawson A, Guo C, Jiang Y (2006) Electrophysiological correlates of visual affective priming. *Brain Res Bull* 71:316-323
- Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, Blasi G, Rampino A, Romano R, Lee ML, Xiao T, Papp A, Wang D, Sadee W (2007) Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20552-20557

**ANEXOS**

## **Anexo A. Consentimiento informado de las pruebas psicológicas**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, .....

Acepto libremente participar en una investigación sobre diversas variables conductuales y de personalidad y determinadas características genéticas. He sido informado de lo siguiente:

- Que esta investigación tiene como objetivo intentar establecer relaciones entre esas características genéticas y esas variables psicológicas.
- Que las pruebas consistirán en valorar el componente afectivo de palabras e imágenes, reconocer expresiones, realizar tareas de memoria o de atención, responder a cuestionarios de personalidad u otras pruebas semejantes.
- Que el conjunto de pruebas durará 1 hora aproximadamente.
- Que podré abandonar la investigación en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que eso tenga ninguna consecuencia negativa para mí.
- Que los datos obtenidos se utilizarán de manera confidencial, sin que tenga acceso a mis datos, identificables de manera individual, ninguna persona ajena a la investigación.
- Que los datos que me identifiquen personalmente se mantendrán en un fichero aparte de los resultados de las pruebas y que estos irán vinculados únicamente a un código, de manera que no me serán atribuidos personalmente.
- Que, si lo deseo, podré conocer mis datos individuales y que se me explique su significado.
- Que, una vez terminada la investigación, podré conocer los resultados globales y su significado.

FECHA Y FIRMA

## Anexo B. Consentimiento informado de los análisis genéticos

Código del sujeto: \_\_\_\_\_

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ANÁLISIS GENÉTICOS

Yo, \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos)

- he leído la hoja de información que se me ha entregado referida a la donación de la muestra de saliva,
- he podido hacer preguntas sobre el estudio,
- he recibido suficiente información sobre él,
- comprendo que mi participación es voluntaria,
- presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Me han informado que mis muestras estarán codificadas y que no se revelará mi identidad a nadie sin mi permiso, excepto cuando lo exija la ley. La naturaleza y propósito de los procedimientos descritos y los riesgos potenciales me han sido suficientemente explicados.

Mi firma en este formulario no implica mi renuncia a ningún derecho que me pudiera corresponder como sujeto en un estudio de investigación con seres humanos. Entiendo y permito que todas las muestras que he proporcionado pasen a ser propiedad de los investigadores y puedan ser utilizadas con los fines descritos anteriormente. Las muestras biológicas serán destruidas a los 5 años después de haber acabado el proyecto y en todo caso SIEMPRE antes de 15 años.

Firma del sujeto

fecha

Persona que obtiene el consentimiento informado

fecha



